



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**Diseño de compuestos organometálicos de renio(I) con
potencial aplicación biológica: síntesis y caracterización
estructural**

Tesis profesional para obtener el título de
Maestro en Ciencias Químicas

Presenta
Quím. Jorge Luis Ariza Ramírez

Dra. María Obdulia Sánchez Guadarrama
Directora de tesis

H. Puebla de Zaragoza, Julio 2024



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

H. Jurado

Dr. Noé Zúñiga Villarreal, Instituto de Química, UNAM

Dra. Maribel Arroyo Carranza, Centro de Química, BUAP

Dr. José Luis Gárate Morales, Fac. Ciencias Químicas, BUAP

Dra. Adriana Hernández Calva, Fac. Ciencias Químicas, BUAP

María Obdulia Sánchez Guadarrama
Directora de Tesis

Quim. Jorge Luis Ariza Ramírez
Sustentante

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 306 del Edificio FCQ-9 de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y en el Lab. 3 del edificio C del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría de la Dra. María Obdulia Sánchez Guadarrama y con el apoyo de las becas de maestría **797749** otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Índice

.....	1
Resumen.....	v
Compuestos sintetizados	vii
Ligantes	vii
Compuestos organometálicos.....	viii
Abreviaturas y símbolos	ix
1. Introducción	10
2. Antecedentes	13
2.1. Renio	13
2.2. Compuestos tricarbonilados de renio(I).....	14
2.3. Compuestos organometálicos de Re(I) y sus potenciales aplicaciones en el área biológica. 19	
2.3.1. Actividad fotoluminiscente: imagen por luminiscencia.	19
2.3.2. Actividad anticancerígena	23
2.3.3. Actividad teranóstica.....	25
2.4. Bases de Schiff como ligantes en compuestos organometálicos.....	29
3. Planteamiento del problema y justificación e Hipótesis.....	44
3.1. Planteamiento del problema y justificación	44
3.2. Hipótesis.....	45
4. Objetivos	46
4.1. Objetivo general.....	46
4.2. Objetivos específicos.....	46
5. Resultados y discusión	47
5.1. Obtención y caracterización de los ligantes.....	47
5.1.1. Preparación y propiedades	47
5.1.2. Caracterización.....	49
5.1.2.1. Espectrometría de masas.....	49
5.1.2.2.- Espectroscopía Infrarroja	53
5.1.2.3.1. RMN de ^1H y COSY.....	55
5.1.2.3.2. RMN de ^{13}C	75
5.1.2.3.3 RMN de ^{13}C -DEPT-Q	79
5.1.2.3.4. Análisis HSQC.....	82
5.1.2.4. Difracción de rayos X de cristal único	88

5.1.3. Obtención y caracterización de compuestos organometálicos.....	92
5.1.3.1. Reactividad y propiedades físicas.....	92
5.1.3.1.1. Avance de reacción y propuesta mecanística.....	92
5.1.3.1.2. Propiedades físicas.....	97
5.1.3.3.- Caracterización.....	98
5.1.3.3.1.- Espectroscopía Infrarroja.....	98
5.1.3.3.2. Espectrometría de masas.....	102
5.1.3.3.3.- Resonancia Magnética Nuclear.....	106
5.1.3.3.3.1.- RMN de ^1H y COSY.....	106
5.1.3.3.3.2. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C -DEPT.....	113
5.1.3.3.3.3. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C - ^1H -HSQC.....	115
5.1.3.3.4. Análisis estructural por difracción de rayos X de monocristal.....	118
6.- Estudios de luminiscencia.....	128
6.1. Ultravioleta visible (UV_{vis}).....	128
6.2. Fluorescencia en disolución.....	131
6.3. Conclusiones.....	143
CAPITULO 7.- Sección experimental.....	144
7.1. Consideraciones generales.....	144
2.2. Instrumentación.....	144
7.2.1. Medición de puntos de fusión.....	144
7.2.2. Espectrometría de masas.....	144
7.2.3. Espectroscopía de Infrarrojo.....	145
7.2.4. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.....	145
7.2.5. Difracción de Rayos X.....	145
7.2.6. UV-Visible.....	145
7.2.7. Fluorescencia.....	146
7.3. Métodos de Síntesis.....	146
7.3.1. Obtención del ligante imínico L1.....	146
7.3.2. Reducción del ligante L1 a la amina secundaria a L2.....	147
7.3.3. Obtención del ligante imínico L3.....	148
7.3.4. Reducción del ligante L3 a la amina secundaria a L4.....	149
7.3.5. Obtención de los compuestos organometálicos.....	149
Apéndice I. Ligantes.....	152

Espectroscopía RMN	152
Análisis HMBC de ligantes	152
Rayos X	155
Apéndice II. Complejos organometálicos.....	157
Espectroscopía infrarroja: Seguimientos de reacción.....	157
RMN de ^1H de complejos organometálicos	160
Rayos X.....	164

Resumen

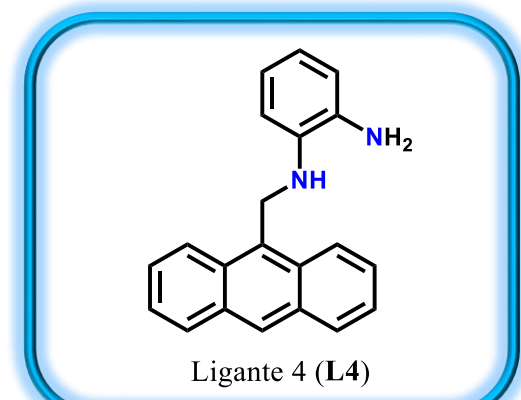
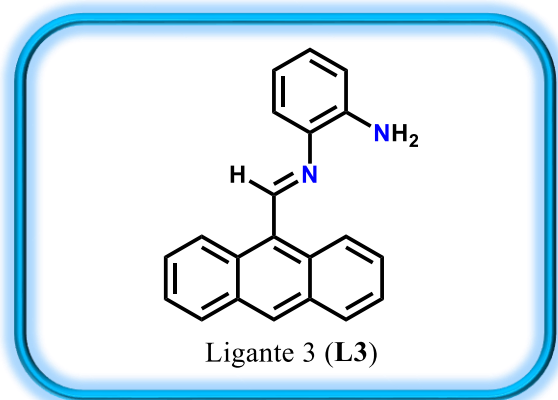
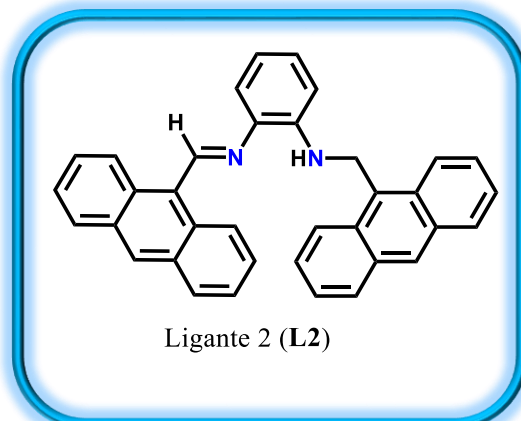
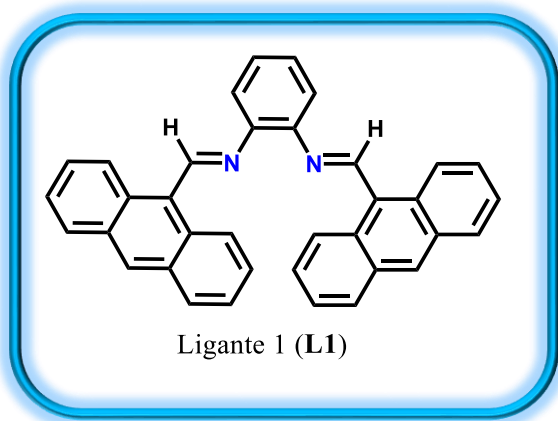
En nuestro grupo de investigación se han estudiado los modos de coordinación de ligantes simétricos tipo bases de Schiff bidentadas procedentes de aldehídos que en su estructura posean grupos policíclicos aromáticos y aminas alifáticas como cadenas espaciadoras. Se ha observado que este tipo de ligantes coordinados a centros metálicos del grupo 7 como Mn(I) y Re(I) permite la obtención de compuestos organometálicos con propiedades fotoquímicas interesantes preservando su estado de oxidación bajo.

Con el fin de extender estos estudios, para este trabajo se diseñó una serie de ligantes derivados de la *o*-fenilendiamina y el 9-antracenaldehído. La síntesis de dichos ligantes tipo imina se llevó a cabo por reacciones de condensación entre ambos reactivos, y en algunos casos, se usó NaBH₄ para la reducción del doble enlace C=N y así obtener la amina secundaria correspondiente. Una vez obtenidos los ligantes, se exploró su reactividad frente al precursor [ReBr(CO)₅] utilizando técnicas Schlenk.

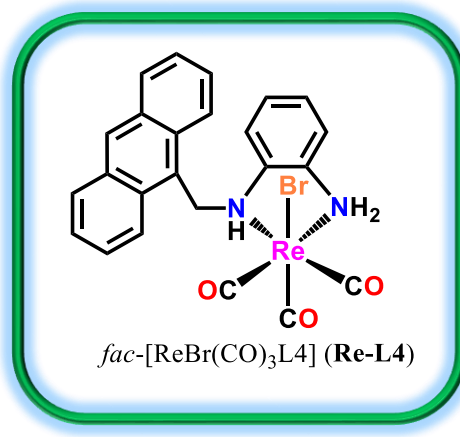
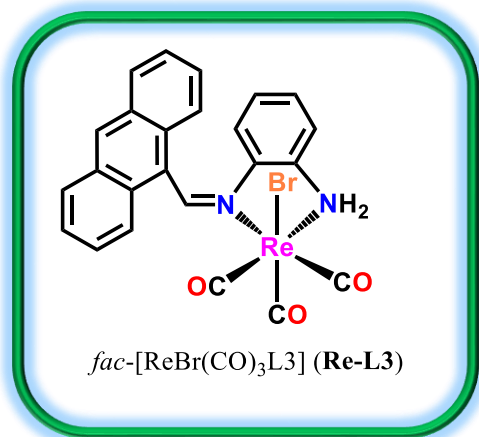
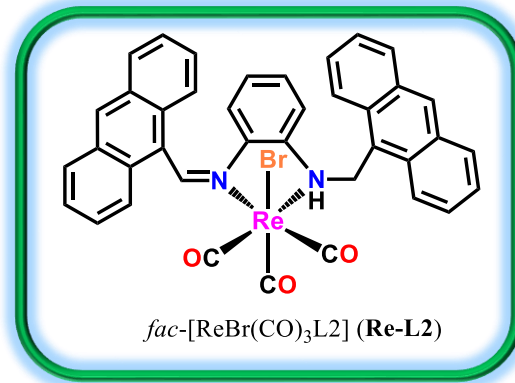
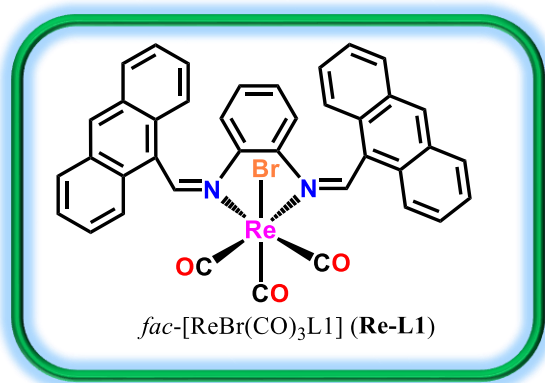
Se obtuvieron compuestos octaédricos mononucleares que contienen el fragmento *fac*-Re^I(CO)₃ y metalaciclos de cinco miembros formados por los ligantes bidentados coordinados al renio. Los compuestos fueron caracterizados por espectrometría de masas y espectroscopías de infrarrojo en estado sólido y en disolución, resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C, COSY, DEPT, HSQC y HMBC, UV-vis, fluorescencia y para los casos en que se obtuvieron cristales adecuados se realizó el análisis de difracción de rayos X de monocristal.

Compuestos sintetizados

Ligantes



Compuestos organometálicos



Abreviaturas y símbolos

ϵ	Coefficiente de absortividad molar
λ	Longitud de onda
δ	Desplazamiento químico en RMN
μM	Micromolar
λ_{max}	Longitud de onda máxima
$^{\circ}$	Grados
Å	Ángstrom
A-2780	Cáncer de ovario
A-549	Carcinoma de pulmón humano
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosintrifosfato
bipy	Bipiridina
CCR	Cáncer de colon rectal
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CEM/ADR 5000	Leucemia
Chrysi	5,6-crisenoquinadiimina
COSY	Correlated Spectroscopy (por sus siglas en inglés)
d	Banda de intensidad débil en IR, señal con multiplicidad doble en RMN
dd	Señal con multiplicidad doble de dobles en RMN
ddd	Señal con multiplicidad doble de doble de dobles en RMN
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (por sus siglas en inglés)
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppz	dipirido[3,2-a:2,3-c]plenazina
f	Banda de intensidad fuerte en IR
FAB ⁺	Fast Atom Bombardement (por sus siglas en inglés)
FBI	Técnica de estudio por bioimagen fluorescente
G-cuadruplex	Secuencia de ácidos nucleico ricas en guanina
GelRed	Tinte fluorescente de Biotium para ácidos nucleicos ultrasensible
GLUT	Proteína transportadora de glucosa

h	Hora
HaCaT	Línea celular de queratinocitos inmortales aneuploides transformados espontáneamente de la piel humana adulta
HCCT-116	Cáncer de colon rectal masculino
Hcp-G2	Línea celular de carcinoma hepatocelular
HEK293T	Líneas celulares de riñón embrionario humano
HeLa	Línea de cáncer de cérvix
HEp-2	Epitelioma humano
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (por sus siglas en inglés)
HSQC	Heteronuclear Simple Quantum Coherence (por sus siglas en inglés)
HT-29	Cáncer colorrectal femenino
Hz	Hertz
I. E.	Impacto electrónico
IC ₅₀	Concentración necesaria de un compuesto para inhibir la actividad biológica en un 50% en comparación con un control sin tratamiento
IR	Espectroscopía infrarroja
m	Banda de intensidad mediana en IR, señal múltiple en RMN
M	Molaridad
m/z	Relación masa/carga
MCF-7	Línea celular de cáncer de mama
MHz	Megahertz
MIC	Concentración más baja de un fármaco antimicrobiano
min	Minutos
mmol	Milimol(es)
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
NIH/3T3	Líneas celulares de fibroblastos embrionarios de ratón
p.f.	Punto de fusión
phzi	Benzo[a]fenazin-5,6-quinonadiimina
PNA	Ácidos nucleico peptídico
ppm	Partes por millón
PT-45	Adenocarcinoma pancreático
RMN (¹ H y ¹³ C)	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono
s	Señal simple en RMN

SAR	Relación estructura-actividad
SPPS	Síntesis peptídica en fase sólida
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
δ	Desplazamiento químico en RMN
ν	Frecuencia de vibración en IR
$\nu(\text{CO})$	Frecuencia de carbonilos metálicos en IR

1. Introducción

La Química Organometálica es una rama de la Química Inorgánica que ha ganado relevancia por su alto impacto en la ciencia debido a su característico enlace M-C. El descubrimiento de este tipo de química ha generado una gran variedad de compuestos con actividad biológica, catalítica y la producción de nuevos materiales que han sido de gran interés para los científicos y para la sociedad.

Dentro de esta variedad de compuestos, se encuentran los carbonilos metálicos, donde el metal se encuentra en un estado de oxidación bajo y el ligante CO está unido directamente al metal. La fórmula general para complejos binarios que contienen solamente ligantes CO es $[M(CO)_n]$, los cuales pueden experimentar reacciones de sustitución por una extensa variedad de ligantes, dando como resultado una estructura $[M(CO)_nL_n]$, siendo estos complejos muy estables.

Actualmente, existe un gran interés por utilizar complejos del grupo 7: manganeso (Mn), tecnecio (Tc) y renio (Re) esto debido a estudios que demuestran que compuestos que en su estructura contienen estos metales presentan una baja e incluso nula toxicidad.¹ Dentro de la vasta variedad de compuestos que pueden obtenerse, la mayoría de estos son compuestos de bajo espín con configuración electrónica d^6 , no polares, catiónicos, aniónicos y eléctricamente neutros que expresan propiedades físicas semejantes a los compuestos orgánicos. Además, estos complejos presentan propiedades fotofísicas y fotoquímicas² muy interesantes que podrían aprovecharse en diagnosis celular. En la actualidad existen una cantidad considerable de estudios en los que se describe la aplicación de compuestos carbonílicos de metales del grupo 7 en medicina como agentes contrastantes, radioterapia, anticancerígenos y más recientemente como agentes teranósticos. Estos compuestos se merecen especial atención debido a su amplio rango de estados de oxidación que van desde

¹ Egorova, K. S.; Ananikov, V.P. *Organometallics*. **2017**, 36, 21, 4071.

² a) Lee, L. C. C.; Leung, K. K.; Lo, K. K. W. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 16357. b) Schindler, K.; Zobi, F. *Chimia*. **2021**, 75, 837.

el -3 a +7, ya que no solo da la oportunidad de sintetizar gran variedad de complejos con diversidad estructural sino también la capacidad de modular la actividad redox de las células cancerosas y por ende un mejor desempeño biológico y farmacológico. Tanta ha sido su relevancia que los compuestos radiactivos de $^{186/188}\text{Re}$ y organometálicos de Re se han reconocido actualmente como candidatos prometedores a fármacos contra el cáncer debido a sus características como cinética de intercambio de ligantes sintonizable, diversidad estructural, disponibilidad de radioisótopos, además de que varios compuestos han mostrado citotoxicidad igual o superior a la del fármaco de elección contra el cáncer, el *cis*-platino.^{3,4}

Entre la variedad de compuestos posibles, los de mayor interés son los de fórmula general *fac*-[ReX(CO)₃(L)_n] donde X= Cl y Br y L= ligantes de diversos tipos. Estos se preparan mediante la sustitución de dos ligantes carbonilo en posición ecuatorial por una gran diversidad de ligantes monodentados o bidentados en los precursores más comunes, los halopentacarbonilos de renio (Figura 1),⁵ permitiendo así la modulación de la esfera de coordinación con la modificación de X y/o de L, donde L contiene átomos con propiedades electrónicas y/o estéricas diferentes. En los complejos *fac*-[ReX(CO)₃(L)_n] está presente el fragmento tricarbonilado *fac*-[Re(CO)₃] donde los ligantes carbonilo se encuentran en una disposición facial, que les confiere a los compuestos una estabilidad química significativa volviéndolos menos susceptibles a la oxidación del centro metálico y evitando la descomposición térmica del compuesto, todo esto resultado de sus propiedades electrónicas donadoras σ /aceptoras π .⁶

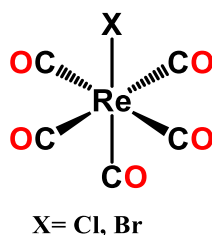


Figura 1. Estructura molecular de halopentacarbonilos de renio(I).

³ a) Kluba, C.; Mindt, T. *Molecules*. **2013**, *18*, 3206. b) Mundwiler, S.; Waibel, R.; Spingler, B.; Kunze, S.; Alberto, R. *Nucl. Med. Biol.* **2005**, *32*, 473. c) North, A. J.; Hayne, D. J.; Schieber, C.; Price, K.; White, A. R.; Crouch, P. J.; Donnelly, P. S. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 9594.

⁴ Sharma, S. A.; Vaibhavi, N.; Kar, B.; Das, U.; Paira, P. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 20264.

⁵ Kia, R.; Mahmoudi, S.; Raithby, P. R. *Cryst. Eng. Comm.* **2019**, *21*, 77.

⁶ C.C. Romão, B. Royo, In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, **2007**.

Si bien es cierto que muchos de los compuestos $[\text{ReX}(\text{CO})_3(\text{L})_n]$, donde L son ligantes con N-donadores tales como diiminas o derivados de éstas no han sido estudiados más ampliamente como otro tipo de ligantes puesto que hay evidencias que muestran que tienen potencial anticancerígeno. En estos compuestos, en la mayoría de los casos, sus mecanismos de acción siguen sin ser claros, por lo que su estudio es de gran interés, además de que algunos presentan propiedades luminiscentes que pueden ser aprovechadas en el área biológica. Dentro de este último aspecto, actualmente se han utilizado ligantes que contienen fluoróforos derivados de sistemas π extendidos, los que les permite interactuar con el ADN a través de diversos mecanismos: reconocimiento, enlazamiento, modificación e intercalación, etc., con la finalidad de inducir la muerte de las células cancerígenas⁷ y en la diagnosis debido a que este tipo de compuestos presentan fluorescencia y/o fosforescencia producto de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los sistemas conjugados aromáticos presentes en la estructura.⁸

Con las características dadas de los compuestos tricarbonilados de renio y con la necesidad de obtener nuevos compuestos dotados de propiedades físicas y químicas interesantes que puedan ser explotadas en el área biológica, se planteó para este proyecto la obtención de compuestos tricarbonilados del Re(I) con fórmula general *fac*- $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{L})]$, donde L será un ligante derivado de la condensación entre la *orto*-fenilendiamina y el 9-antracenaldehído.

⁷ Vogler, A.; Kunkely, H. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200, 991.

⁸ a) Bruijninx, P. C.; Sadler, P. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 197. b) Rieger, R.; K. Müllen, K. J. *Phys. Org. Chem.* **2010**, 23, 315.

2. Antecedentes

La búsqueda de fármacos nuevos y más eficaces contra el cáncer es un área de gran importancia. Los tratamientos actuales basados en metales, como el *cis*-platino, tienen limitaciones asociadas en forma de efectos secundarios no deseados y resistencia quimioterapéutica.⁹ En los últimos años, la investigación se ha enfocado en el desarrollo de nuevos fármacos con base en complejos con centros metálicos como Ag, Au, Ir, Pd, Os, Ru, Rh, Re y Ti.¹⁰ En la actualidad, la química de coordinación del renio ha sido de gran interés científico ya que los complejos obtenidos muestran ricas propiedades fotofísicas así como estructurales que pueden aprovecharse en una amplia gama de aplicaciones prácticas como agentes de imagen y fotocitotóxicos, reducción fotosensibilizada de CO₂, materiales fotosensibles y componentes emisores OLED.¹¹

2.1. Renio

El renio, descubierto en 1925 por Noddack, Tacke y Berg,¹² es un metal de transición que se encuentra ubicado en el grupo 7 y el periodo 6 de la tabla periódica. Este presenta la configuración electrónica [Xe] 6s² 4f¹⁴ 5d⁵, es miembro de un grupo de metales de alto punto de fusión, que incluyen al Mo, W, Nb y Ta, y se compone de los isótopos naturales ¹⁸⁵Re (37.07%) y ¹⁸⁷Re (62.93%, emisor β con una vida media de 10¹¹ años). El renio es un elemento muy resistente al calor, siempre que no entre en contacto con agentes oxidantes, además de ser capaz de formar óxidos a altas temperaturas. También se pueden obtener fluoruros, cloruros, siliciuros, boruros y fosfuros, cada uno de acuerdo con ciertas condiciones específicas.³

Para este elemento se han descrito once estados de oxidación, desde el -3 hasta el +7. Los compuestos más importantes de este metal con el estado de oxidación más alto (+7) son

⁹ Florea, A. M.; D. Büsselberg, D. *Cancers*. **2011**, 3, 1351.

¹⁰ Murray, B. S.; Dyson, P. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2020**, 56, 28.

¹¹ Knopf, K. M.; Murphy, B. L.; MacMillan, S. N.; Baskin, J. M.; Barr, M. P.; Boros, E.; Wilson, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14302.

¹² Biersack, H. J.; Stelzner, F.; Knapp, F. F. *Nuklearmedizin*. **2015**, 54, N50.

el ácido perrénico (HReO_4), los perrenatos (ReO_4^-) y el heptaóxido de renio (Re_2O_7); mientras que entre los compuestos que contienen los estados de oxidación bajos (+1) están los compuestos carbonílicos,¹³ los cuales serán abordados en este trabajo. La configuración d^6 de Re(I) requiere que los ligantes posean un sistema que sea capaz de aceptar densidad electrónica del centro metálico rico en electrones, frecuentemente son utilizados fosfinas, heterociclos nitrogenados, carbonilos o isocianuros. Por otro lado, la configuración d^6 que poseen estos compuestos les brinda una alta estabilidad termodinámica e inercia cinética como consecuencia de un sistema de 18 electrones.

2.2. Compuestos tricarbonilados de renio(I)

En la última década, un grupo de compuestos que han resultado muy atractivos son los complejos organometálicos de renio tricarbonilados, estos han despertado un gran interés debido a que presentan estructuras compactas y robustas que permiten una mejor interacción con los sistemas biológicos, lo que ha hecho que aumente el número de complejos de este tipo. En los complejos octaédricos d^6 $[\text{Re}^{\text{I}}(\text{CO})_3\text{L}_n]^z$, los tres ligantes CO pueden presentar dos disposiciones estereoquímicas: facial o meridional. La primera es abrumadoramente dominante debido a la maximización del enlace del renio con el ligante CO. El aumento en el número de complejos faciales se debe a que la mayoría de ellos se prepararon teniendo en mente el estudio de sus propiedades para aplicaciones fotofísicas y alcanzar objetivos específicos dentro de las áreas biológicas de aplicación.

Para estos complejos se han reportado rutas de síntesis bastante innovadoras permitiendo la obtención de varios compuestos clasificándose según la carga del complejo y la denticidad del ligante (Figura 2).

¹³ Vogler, A.; Kunkely, H. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200, 991.

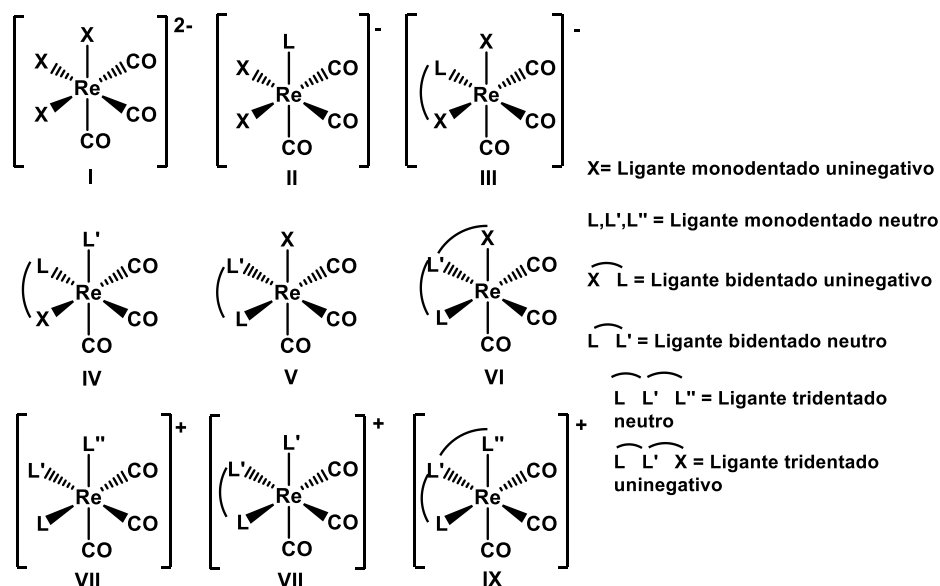
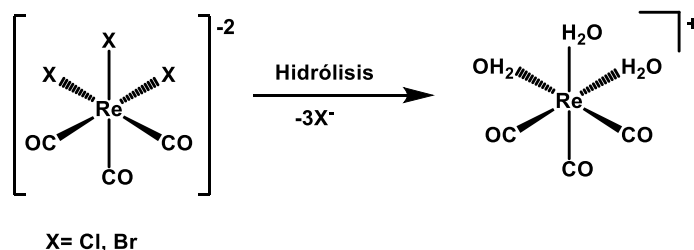


Figura 2. Tipos de compuestos tricarbonylados de renio(I).

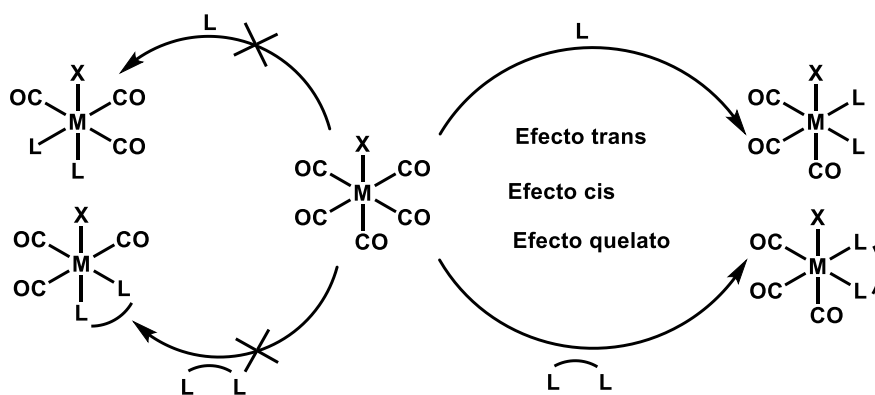
Dentro de esta clasificación, los tipos I, II y III no son de gran relevancia biológica. Sin embargo, las especies $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]^{2-}$, $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}_3]^{2-}$ pertenecientes a la clase I se pueden hidrolizar para dar $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ (Esquema 1), las cuales son estables al aire y se comportan como un ácido de Lewis fuerte que añade fácilmente una variedad de ligantes para producir derivados *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ de casi todas las demás clases.¹⁴ Por otra parte, existen precursores carbonílicos de renio que son bien conocidos y que están disponibles comercialmente: $[\text{Re}_2(\text{CO})_{10}]$, $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$, $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$, $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{THF})_2]$, $[\text{CpRe}(\text{CO})_3]$ y $[\text{*CpRe}(\text{CO})_3]$ (*Cp = C_5Me_5).



Esquema 1. Hidrólisis de compuestos de tipo I para la obtención de precursores tricarbonylados de renio(I).

¹⁴ Crabtree, R. H.; Mingos M. P. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*. ELSEVIER: U.S.A., 2006; 5, 888-889.

De los compuestos comerciales, los más utilizados son los halopentacarbonilados con fórmula general $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), donde los grupos carbonilo pueden ser sustituidos fácilmente por ligantes neutros mono o bidentados, obteniéndose productos tetracarbonilados o tricarbonilados, de éstos, los complejos tricarbonilados con isomería facial se obtienen preferentemente debido a que los grupos carbonilo que se sustituyen más fácilmente en el precursor son los de la posición ecuatorial (Esquema 2). Esta isomería se favorece por dos efectos electrónicos: el efecto *cis* del halógeno y *trans* entre los carbonilos, además del efecto quelato del ligante, cuando éste es bidentado ya que favorece la formación de metalaciclos que colaboran con la estabilidad termodinámica del complejo. Respecto al efecto *trans*, es bien sabido que el CO ejerce labilización sobre el ligante situado en posición opuesta (180°) a él debido a que es un buen aceptor π , mientras que el efecto *cis*, estudiado en reacciones de sustitución que involucran complejos carbonílicos con geometrías octaédricas, se manifiesta en la disociación del CO que se encuentra en la posición *cis* al halógeno (90°). En la serie de complejos $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$, $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ y $[\text{ReI}(\text{CO})_5]$ las velocidades de sustitución presentan la tendencia $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$.¹⁵



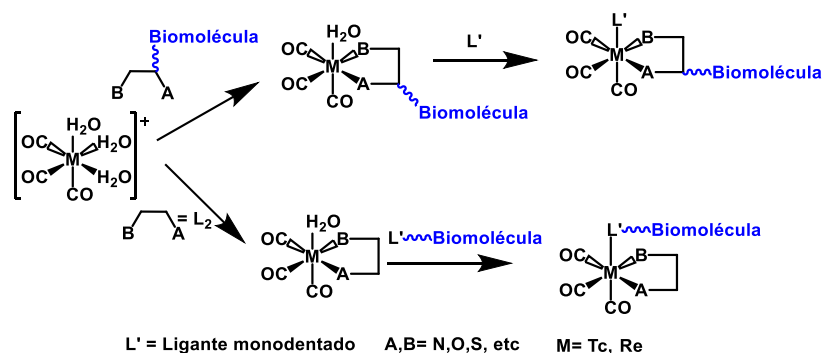
Esquema 2. Reacciones de sustitución en complejos de renio(I).

Investigaciones recientes sobre las reacciones de sustitución con los halopentacarbonilos de renio(I) han mostrado que el fragmento tricarbonilado *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ es cinéticamente inerte cuando se intenta sustituir un tercer grupo carbonilo, lo que le confiere una estabilidad importante a los compuestos en medios biológicos ya que encubre cualquier toxicidad relacionada con el metal, además de presentar un tamaño

¹⁵ Atwood, J. D.; Bronwn, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3160.

compacto, lo que es altamente aprovechado en diversos estudios biológicos donde se requiere atravesar las paredes celulares.

Como se ha comentado anteriormente, las condiciones suaves de esta síntesis, así como la fácil sustitución de los ligantes X adquieren una relevancia excepcional en el campo de la síntesis de derivados *fac*-[Re(CO)₃]⁺ con ligantes cargados o neutros altamente funcionalizados (Esquema 3), normalmente portadores de biomoléculas para su uso en aplicaciones radiofarmacéuticas de diagnóstico o terapia, que a su vez se han desarrollado mano a mano con la de los derivados análogos de Tc que son particularmente apropiados para usos de diagnóstico e imagen.¹⁶



Esquema 3. Ruta de síntesis para la funcionalización con biomoléculas activas de complejos organometálicos de renio y tecnecio.

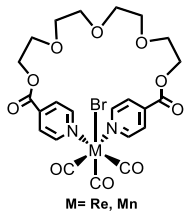
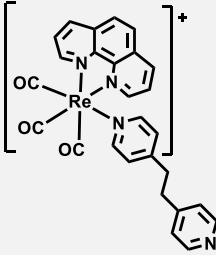
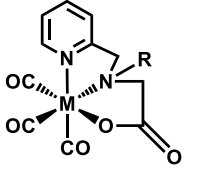
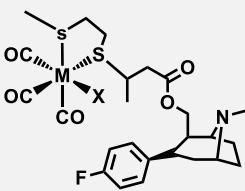
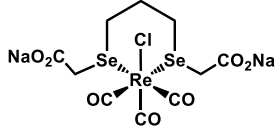
En la actualidad es bien sabido que la química del renio es muy extensa, sin embargo, destaca su química organometálica que durante la última década se ha expandido rápidamente con el uso de ligantes N-donadores como pirazinas, compuestos diazo y más recientemente diiminas (Bases de Schiff). También se han diseñado y utilizado una amplia selección de ligantes que contienen átomos donadores como P, O, S bifuncionales con N para fines específicos (Tabla 1). Las aplicaciones prácticas de varios de estos compuestos organometálicos de renio han sido en distintas áreas como por ejemplo en la síntesis de nuevos materiales,¹⁷ sensores moleculares y materiales ópticamente sensibles,¹⁸ así como en

¹⁶ Zolle, I. Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine; Springer: Austria, 2007; 95-98.

¹⁷ Kia, R.; Mahmoudi, S.; Raithby, P. R. *Cryst. Eng. Comm.* **2019**, *21*, 77.

¹⁸ Carreño, A.; Páez-Hernández, D.; Zúñiga, C.; Ramírez-Osorio, A.; Pizarro, N.; Vega, A.; Fuentes, J. A. *Dyes and Pigments.* **2020**, *184*, 108876.

radiofármacos,^{19,20} agentes de contraste,²¹ ensayos biológicos y biomarcadores²² anticancerígenos.²³

Tabla 1. Complejos que contienen el fragmento <i>fac</i> -[Re(CO) ₃] ⁺ -y sus potenciales aplicaciones biológicas.	
Molécula	Aplicación
 <p>M= Re, Mn</p>	Anticancerígeno en varias líneas celulares ²⁴
	Localizador celular y posible agente teranóstico ²⁵
 <p>M= Re, Tc R= Biomolécula</p>	Radiofármaco ²⁶
 <p>M= Re, Tc. X=Cl, Br</p>	Radiofármaco y marcador de moléculas bioactivas como los esteroides o los péptidos ²²
	Anticancerígeno en células de cáncer de mama MCF-7 ²⁷

¹⁹ Kluba, C.; Mindt, T. *Molecules*. **2013**, *18*, 3206.

²⁰ Mundwiler, S.; Waibel, R.; Spingler, B.; Kunze, S.; Alberto, R. *Nucl. Med. Biol.* **2005**, *32*, 473.

²¹ North, A. J.; Hayne, D. J.; Schieber, C.; Price, K.; White, A. R.; Crouch, P. J.; Donnelly, P. S. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 9594.

²² Liu, H. K.; Sadler, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 349.

²³ Leonidova, A.; Gasser, G. *ACS. Chem. Biol.* **2014**, *9*, 2180.

²⁴ Kumar, C. A.; Nagarajaprakash, R.; Victoria, W.; Veena, V.; Sakthivel, N.; Manimaran, B. *Inorg. Chem. Comm.* **2016**, *64*, 39.

²⁵ Ye, R. R.; Tan, C. P.; Chen, M. H.; Hao, L.; Ji, L. N.; Mao, Z. W. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7800.

²⁶ Abram, U.; Alberto, R. J. *Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1486.

²⁷ Collery, P.; Mohsen, A.; Kermagoret, A.; Corre, S.; Bastian, G.; Tomas, A.; d' Angelo, J. *Invest. New Drugs.* **2015**, *33*, 848.

2.3. Compuestos organometálicos de Re(I) y sus potenciales aplicaciones en el área biológica

2.3.1. Actividad fotoluminiscente: imagen por luminiscencia.

Las aplicaciones de complejos tricarbonilados luminiscentes de renio(I) en la obtención de imágenes celulares también han atraído mucha atención, ya que se considera que tienen propiedades físicas y químicas similares a sus homólogos radiactivos de ^{99m}Tc debido a su relación isoestructural.²⁸ Sus propiedades espectroscópicas, fotofísicas y electroquímicas²⁹ han demostrado su potencial para aplicaciones como la construcción de diodos orgánicos emisores de luz (OLED), para visualización o iluminación en aplicaciones celulares, toxicidad y reactividad con biomoléculas,³⁰ en el desarrollo de nuevos materiales para bioimagen³¹ y detección,³² así como para diagnóstico y terapia.³³

En el contexto de la bioimagen fluorescente (FBI), que es una técnica práctica para estudiar la localización y el movimiento de moléculas en células vivas mediante fluorescencia, los complejos fluorescentes derivados de Re(I) han mostrado varias ventajas que los hacen apropiados para aplicaciones de bioimagen.³⁴ Estas ventajas incluyen su capacidad para penetrar en las células, solubilidad y estabilidad en medios biológicos que pueden excitarse y emitir longitudes de onda no dañinas. Esto también revela las propiedades fotofísicas y el gran desplazamiento de Stokes para una discriminación eficaz de las longitudes de onda de excitación y emisión, así como la captación celular, la localización intracelular, el marcaje biomolecular y las propiedades de detección intracelular de complejos de renio(I) luminiscentes.

Por ejemplo, en el 2011, Raszeja y colaboradores desarrollaron un sistema de ligante quelato tridentado basado en el fragmento *bis*-(fenantridinilmetil) (bpm) (Figura 3A). Su

²⁸ M. P. Coogan, M. P.; Doyle, R. P.; Valliant, J. F.; Babich, J. W.; Zubieta, J. *Labelled Compd. Radiopharm.* **2014**, 57, 255.

²⁹ Tomohiro, A; Junji, K.; Takayuki K. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 22, 9137.

³⁰ Yang, X.; Zhou, G.; Wong, W.-Y. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 8484.

³¹ Zhu, H.; Fan, J.; Li, M.; Cao, J.; Wang, J.; X. Peng, X. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 4691.

³² Zahi, D.; Tan, Y.; Xu, W.; Chang, Y. *Chem. Comm.* **2014**, 50, 2904.

³³ Zhang, N.; Tai, Y.; Li, M.; Ma, P.; Zhao, J.; Niu, J. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 5182.

³⁴ Ettinger, A.; Wittmann, T. *Microsc. Cell. Biol.* **2014**, 123, 77.

correspondiente complejo tricarbonílico de Re(I) (Figura 3B) mostró una alta compatibilidad y estabilidad frente a las bioconjugaciones realizadas por síntesis peptídica en fase sólida (SPPS) (Figura 3C). Los estudios fotofísicos de los complejos de renio arrojaron resultados prometedores con máximos de absorción, energías de excitación más bajas, grandes desplazamientos de Stokes, menor sensibilidad a la extinción por dióxigeno y emisión en la región gama naranja del espectro visible ofreciendo viabilidad para su uso en microscopía celular.

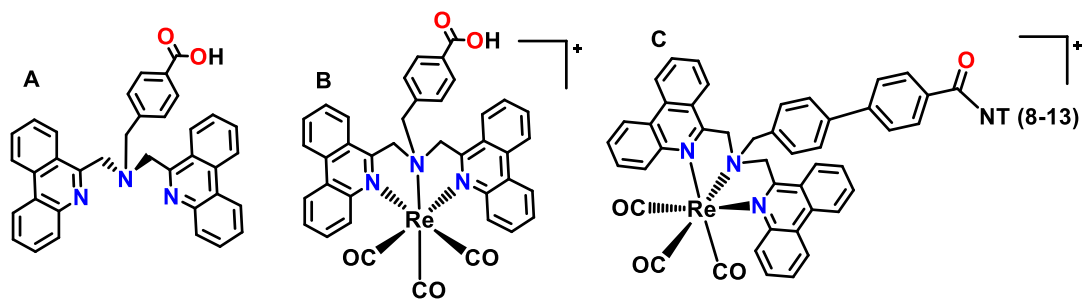


Figura 3. A) Ligante tridentado bpm, B) Complejo organometálico tricarbonilado de Re(I) y C) Complejo tricarbonilado de Re(I) bioconjugado con el polipéptido NT(8-13).

En la Figura 4 se muestra la microscopía de fluorescencia de células vivas de cáncer de cuello de útero (HeLa), cáncer de colon (HT-29), cáncer de páncreas (IMIM-PC2 y PT-45) teñidos con los compuestos mostrados en las imágenes 3B y 3C, verificando su potencial como tintes fluorescentes. Tanto el complejo de renio de la imagen 3B como el bioconjugado de la imagen 3C fueron incubados en varias líneas celulares y pudieron detectarse bajo un microscopio de fluorescencia en el citosol ya que la membrana nuclear parece ser impermeable a estos compuestos.³⁵

³⁵ Raszeja, L.; Maghnoij, A.; Hahn, S.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Bio. Chem.* **2011**, *12*, 371.

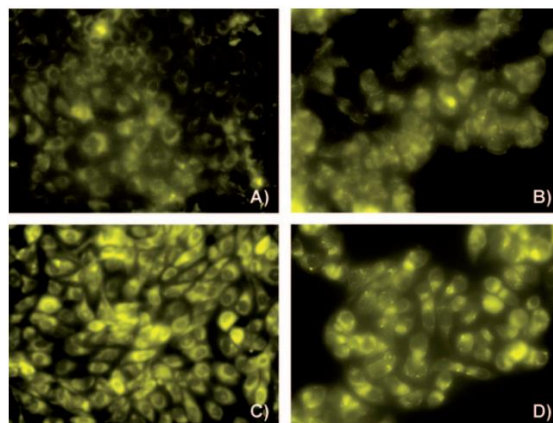


Figura 4. Imágenes de fluorescencia (color artificial) de células cancerosas vivas tras 24 h de incubación A) complejo de la imagen 3B, IMIM-PC2, 50 μ M, 200. A) complejo de la imagen 3B, HT-29, 50 μ M, 400X. C) complejo de la imagen 3C, IMIM-PC2, 5 μ M, 200x. D) complejo de la imagen 3C, HT-29, 5 μ M, 200x.

De igual manera en 2011 Louie y colaboradores reportaron y examinaron las propiedades celulares de tres complejos tricarbonilados de renio(I) con ligantes polipiridina a los que fue añadido una fracción de α -D-glucosa (Figura 5). En particular, observaron que la captación del complejo C por las líneas celulares HeLa y MCF-7 fue superior a la de las líneas celulares de riñón embrionario humano HEK293T y fibroblasto embrionario de ratón NIH/3T3, lo que indica que la inserción del complejo se produjo a través de una vía de captación mediada por GLUT, ya que las GLUT están sobreexpresadas en estas líneas celulares. Es importante destacar que la captación celular del complejo C se inhibe por la adición de D-glucosa y 2-deoxiglucosa pero no de L-glucosa, lo que sugiere que la captación se ve facilitada por el reconocimiento específico de la fracción D-glucosa del complejo por parte de las células.

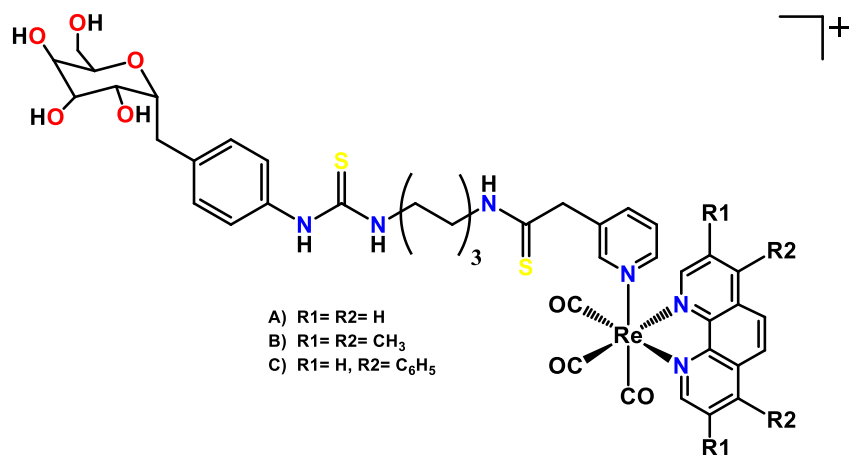
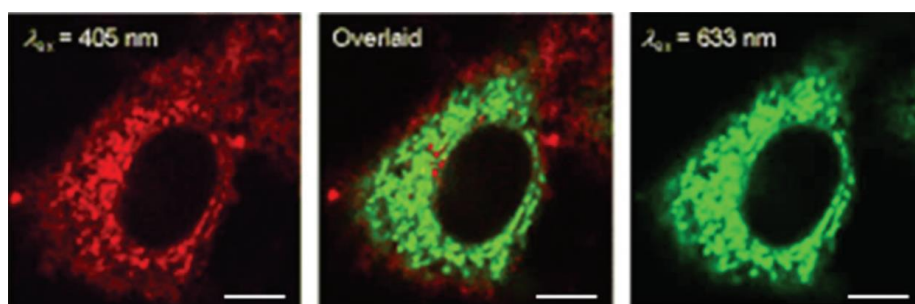


Figura 5. Derivados de complejos de renio(I) con el ligante polipiridina.

Los estudios por microscopía de fluorescencia (Figura 6) muestran que el complejo C se aloja en la mitocondria y una mayor fotoestabilidad que el indicador fluorescente de captación de glucosa 2-(N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)-amino)-2-deoxi-D-glucosa (2-NBDG) disponible en el mercado.³⁶

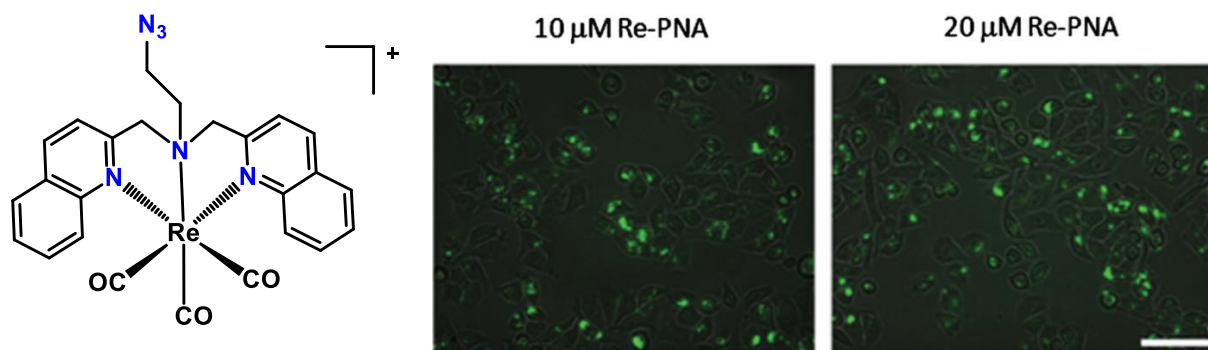


Por otro lado, estructuras análogas no naturales del ADN/ARN como los ácidos nucleicos peptídicos (PNA) se han investigado como agentes antigénicos, esto debido a su alta estabilidad química y a su resistencia a las nucleasas y proteasas. Estudios han

³⁶ Louie, M. W.; Liu, H. W.; Lam, M. H. C.; Lam, Y. W.; Lo, K. K. W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8304.

demostrado que la conjugación de complejos metálicos radiactivos a estos oligonucleótidos no naturales presenta propiedades medicinales y biológicas.³⁷

Derivado de dicha investigación, Gasser y colaboradores reportaron una serie de compuestos en los que el complejo fluorescente de la Figura 7 podría insertarse en cualquier lugar dentro de un oligómero de PNA. Los autores demostraron que el PNA que contenía este complejo se localizaba en la región perinuclear en células HeLa.³⁸



2.3.2. Actividad anticancerígena

El interés por el uso de complejos organometálicos de renio(I) como fármacos contra el cáncer cada vez es mayor; estudios revelan un elevado potencial terapéutico contra el cáncer, sin embargo, sus mecanismos de acción no están claros. Por lo tanto, es muy importante conocer a fondo los modos de acción de los candidatos a fármacos anticancerígenos basados en metales de transición en general, y de renio en particular.³⁹

Un ejemplo de este tipo de compuestos con propiedades anticancerígenas interesantes ha sido descrito por Osses y colaboradores quienes en el 2018 sintetizaron nuevos complejos organometálicos de renio(I) con iminas de fórmula general $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{CHN}(\text{CH}_2)_5\text{-Pz-R})\text{Re}(\text{CO})_3]$, donde Pz-R representa grupos alquilo o arilo de tipo piperazina (Figura 8). Estos ligandos basados en piperazinas son bien conocidos por inhibir la cinasa GSK-3 β

³⁷ Pellestor, F.; Paulasova, P. *Eur. J. Hum. Genet.* **2004**, *12*, 694.

³⁸ Gasser, G.; Pinto, A.; Neumann, S.; Sosniak, A. M.; Seitz, M.; Merz, K.; Metzler-Nolte, N. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 2304.

³⁹ Sharma S. A.; Vaibhavi N.; Binor, K.; Priyankar, P. *RSC. Adv.* **2022**, *12*, 20264.

(glucógeno sintasa cinasa 3), enzima que desempeña un papel importante en procesos celulares por lo que se realizaron estudios de toxicidad biológica en las líneas celulares de cáncer HT-29 y PT-45 utilizando estos complejos. Tanto el ligante **L4** ($\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-Pz-1-CH-(C}_6\text{H}_5\text{)}_2$) como los complejos A y B mostraron mayor selectividad y actividad frente a células de cáncer de colon en comparación con el fármaco estándar *cis*-platino. El valor IC_{50} del ligante **L4** fue de $18.11 \mu\text{M}$ y $22.23 \mu\text{M}$ en las líneas celulares HT-29 y PT-45, respectivamente. El complejo D mostró una IC_{50} notable en el intervalo de $30 \mu\text{M}$ contra ambas líneas celulares. Ellos concluyeron que el aumento de la aromaticidad de los ligantes orgánicos y la presencia de un sustituyente donador de electrones en el átomo de nitrógeno de la piperazina contribuyeron a la citotoxicidad eficaz de los complejos en ambas líneas celulares.⁴⁰

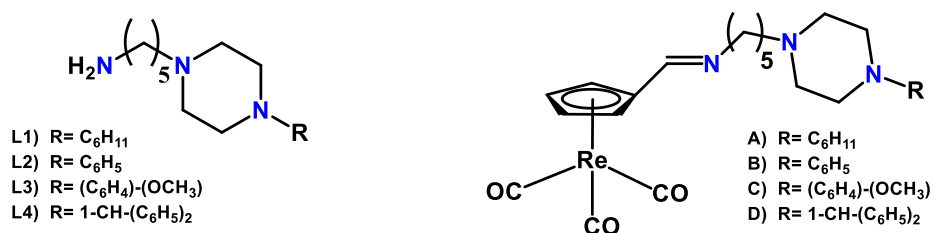


Figura 8. Estructuras de: (Izquierda) ligantes y (Derecha) compuestos organometálicos de Re(I).

Recientemente en el 2020, Konkankit y colaboradores sintetizaron complejos de Re(I) con ligantes bidentados tipo base Schiff derivadas de piridil imina con diferentes cadenas alquílicas (Figura 9) y midieron su citotoxicidad en células HeLa. Ellos encontraron valores IC_{50} de casi 15 mM para estos complejos y determinaron que la citotoxicidad depende de la longitud de la cadena alquílica, por lo que el complejo F con más cadenas alquílicas indujo un efecto citotóxico apreciable a mayor escala y más rápidamente que los otros complejos. Todos los complejos eran de naturaleza lipofílica y sus estudios mostraron que los compuestos más lipofílicos tuvieron una mayor capacidad para desencadenar la muerte celular más rápidamente que otros análogos hidrofóbicos, determinado que para estos

⁴⁰ Muñoz-Osses, M.; Godoy, F.; Fierro, A. Gómez, A.; Metzler-Nolte, N. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 1233.

compuestos la lipofilia desempeña un papel importante en la absorción y la citotoxicidad de las moléculas farmacológicas.⁴¹

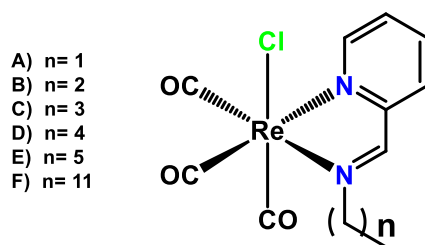


Figura 9. Estructuras de complejos de renio(I) con diferentes longitudes de cadenas alquílicas.

2.3.3. Actividad teranóstica

Al desarrollar nuevos fármacos anticancerígenos, se busca que estos no logren perjudicar a las células normales si no que ataquen selectivamente a las células cancerosas; si lo logra, entonces se puede decir que es un buen fármaco. En la mayoría de los casos se ha observado que estas adquieren resistencia a los fármacos anticancerígenos lo que hace que éstos sean inactivos o incapaces de reducir la masa tumoral con el paso del tiempo.⁴² Esto ha llevado al desarrollo de complejos de metales de transición como agentes anticancerígenos que no solo presenten propiedades fotofísicas deseables, inercia, radiactividad y unión preferente a orgánulos celulares, si no que tengan aplicaciones diagnósticas y terapéuticas a la vez, ya que a menudo estos compuestos son capaces de superar la resistencia celular, debido a la posibilidad de combinar los diferentes mecanismos de acción intrínsecos. Los ejemplos existentes de esta estrategia para un buen fármaco se basan en la combinación de las características químico-biológicas de centros metálicos farmacológicamente relevantes.⁴³

Ejemplo de la posibilidad de obtener compuestos con esta potencial actividad lo han desarrollado Erick Meggers y colaboradores, quienes en la búsqueda de una nueva generación de agentes anticancerígenos que contengan metales, presentan una clase de

⁴¹ Konkankit, C. C.; Vaughn, B. A.; Huang, Z.; Boros, E.; Wilson, J. J. *Dalton Trans.*, **2020**, 49, 16062.

⁴² Akbari-karadeh, S.; Mahmoud, R. S.; Aghamiri, P.; Tajer-Mohammad-Ghazvini, P.; Ghorbanzadeh-Mashkani, S. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2020**, 190, 540.

⁴³ Tan, C. P.; Zhong, Y. M.; Ji, L. N.; Mao, Z. W. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 2357.

complejos organometálicos de renio(I) (Figura 10) como anticancerígenos altamente potentes activados por luz visible.

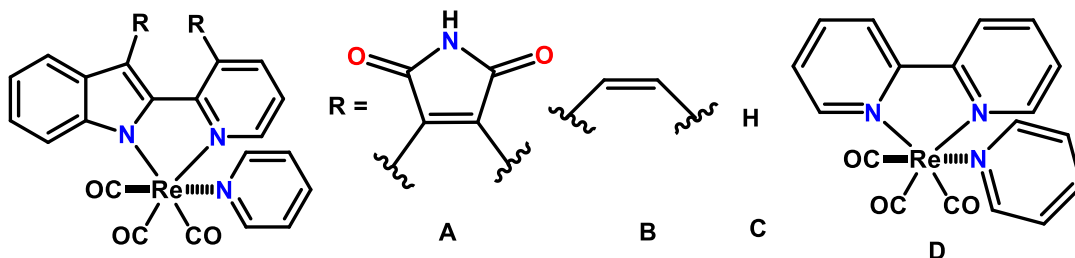


Figura 10. A, B y C) Complejos tricarbonilados de Re(I) indolato con actividad anticancerígena. D) Complejo tricarbonilado con polipiridina usado como sonda luminiscente.

En este estudio se descubrió que los complejos tricarbonilados de renio(I)-indolato (A-C) provocan una fuerte actividad antiproliferativa inducida por la luz en células cancerosas (Figura 11). Esto es inesperado, ya que la clase de complejos tricarbonilados de renio(I) con polipiridina (D) son sondas luminiscentes no tóxicas bien establecidas que se utilizan habitualmente para la obtención de imágenes biológicas.

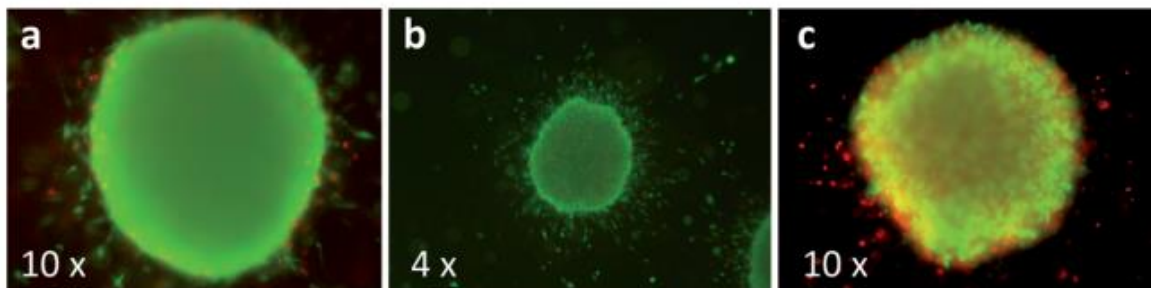


Figura 11. a) Control en DMSO, b) 5 μ M de 1, sin irradiación, c) 5 μ M de 10A, con irradiación. Luz led de 7W, Tratamiento fotodinámico de esferoides de melanoma de 1205 Lu incrustados en colágeno.

Así pues, la sustitución de la 2,2'-bipiridina de 4 por 2-(2'-piridil)indolato y sus derivados (A-B) cambia por completo las propiedades fisicoquímicas y biológicas de estos

complejos de renio(I) al extinguir la luminiscencia y provocar en cambio una actividad anticancerígena inducida por la luz (Figura 12).⁴⁴

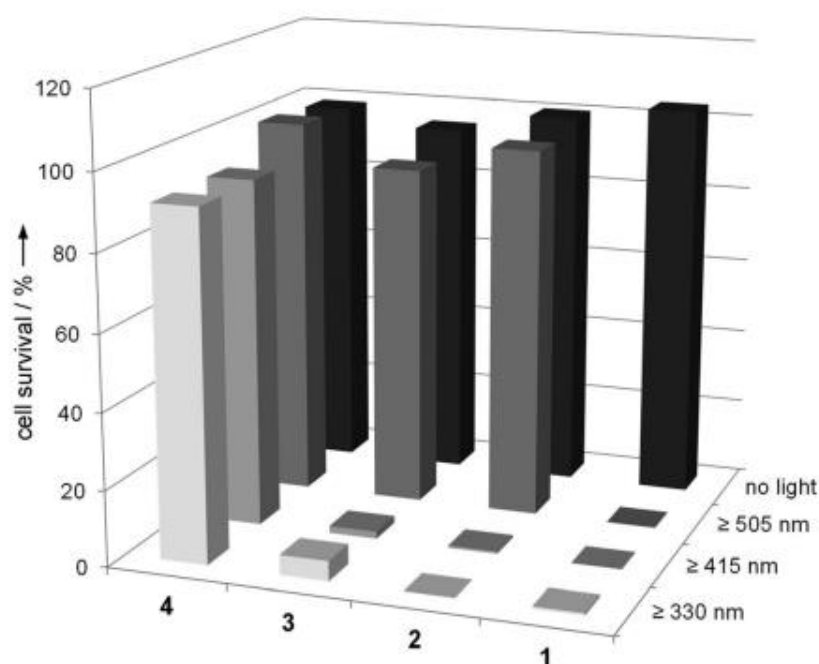


Figura 12. Fotoactividad dependiente de la longitud de onda de los complejos de Re(I) 1-4 en células HeLa. Los complejos (1 μ M) se incubaron durante 1 h antes de la irradiación (15 min a $\lambda \geq 330$ nm, 60 min a $\lambda \geq 415$ nm y $\lambda \geq 505$ nm), y la supervivencia celular se determinó mediante el ensayo MTT 24 h después de la administración del compuesto. Los datos se basan en la media de 18 mediciones.

Recientemente, Joachim y colaboradores reportaron la síntesis, caracterización y evaluación de una serie de complejos tricarbonilados de renio(I) y su evaluación anticancerígena en cáncer de colon rectal (CCR). Descubrieron que, de todos los compuestos estudiados en su investigación, los mostrados en la Figura 13 resultaron agentes prometedores contra el CCR con un buen perfil terapéutico. Además, revelaron que estos dos complejos poseen una triple actividad biológica: anticancerígena, antiangiogénica y antimetastásica *in vivo*, actividades que aún no han sido descritas para una molécula que en su estructura posea el fragmento *fac*-[Re(CO)₃]⁺. Estos nuevos complejos resultaron eficaces en el rango de dosis bajas de 1 a 3 mM además de mostrar un potencial antiangiogénico hasta 349 veces superior al del fármaco clínico malato de sunitinib, mientras que las pruebas de

⁴⁴ Kastl, A.; Dieckmann, S.; Wähler, K.; Völker, T.; Kastl, L.; Merkel, A. L.; Meggers, E. *Chem. Med. Chem.* **2013**, *8*, 924

carcinoma colorrectal en pez cebra lograron una inhibición casi completa del crecimiento tumoral, la vascularización tumoral y la metástasis de células tumorales, al contrario que el *cis*-platino. Otro aspecto importante de estos compuestos es que manifestaron una amplia ventana terapéutica, ya que en dosis tan altas de 200-250 μM no indujeron problemas de cardio-, hepato- y mielotoxicidad, encontrados en los fármacos clínicos contra el cáncer, pareciendo ser mucho más seguros y eficaces que el sunitinib, la doxorubicina o el cisplatino, tratamientos aprobados por la FDA.⁴⁵

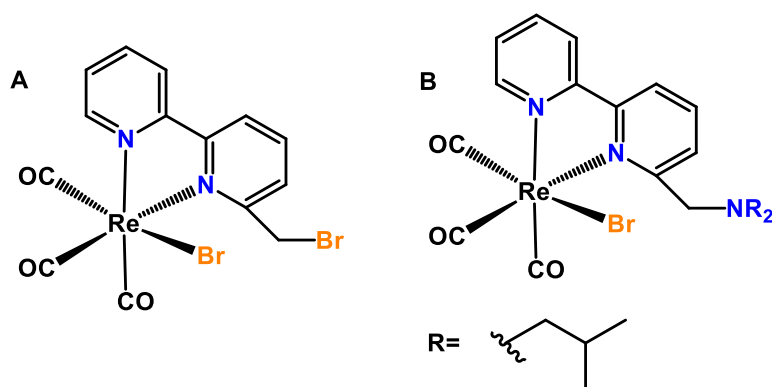


Figura 13. Estructuras químicas de los complejos tricarbonylados de renio(I) con múltiples actividades farmacológicas.

Por otro lado, los estudios de localización *in vitro* (Figura 14) sugieren que los complejos investigados se confinan preferentemente en el citoplasma y, en cierta medida, en los lisosomas. Estos complejos actúan alterando los procesos celulares, posiblemente a través de la alquilación de una o varias proteínas clave. De igual manera, hacen énfasis en que los esfuerzos futuros deben ser dirigidos a estudios destinados a verificar la eficacia antitumoral y el potencial terapéutico de las moléculas en células tumorales primarias de pacientes con CCR y a la elucidación detallada de sus mecanismos de acción.

⁴⁵ Delasoie, J.; Pavic, A.; Voutier, N.; Vojnovic, S.; Crochet, A.; Nikodinovic-Runic, J.; Zobi, F. *Eur. J. of Med. Chem.* **2020**, 112583.

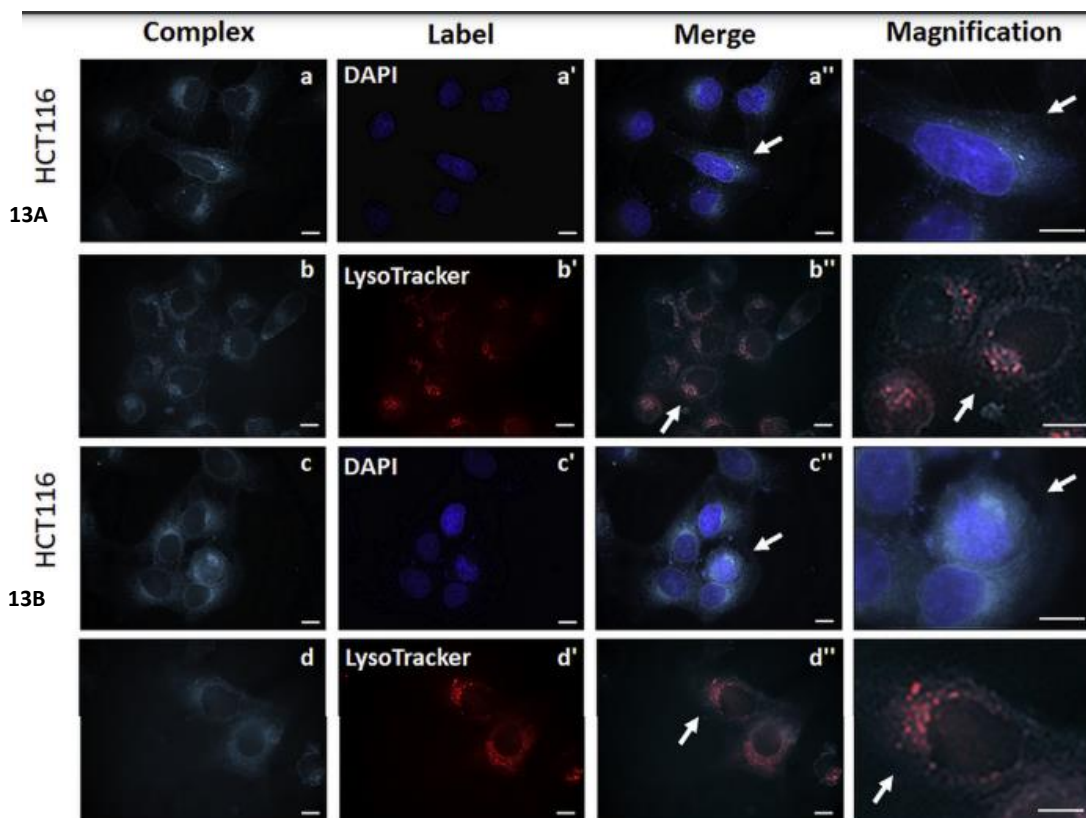


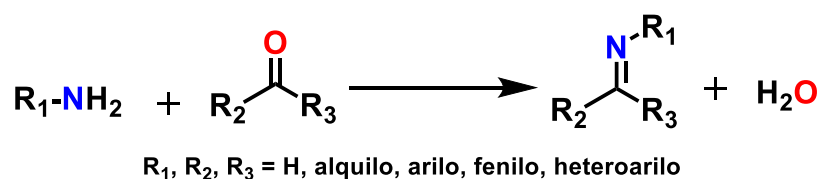
Figura 14. Imágenes de microscopía fluorescente de células HCT-116 tratadas con 13A y 13B (5 μ M, 30 min, 37 C/5% CO₂). Distribución intracelular del complejo 13A (a y b) y del complejo 13B (c y d), así como de núcleos marcados con DAPI (a' y c') y lisosomas marcados con LysoTracker (b' y d'). La co-localización de los complejos aplicados con el colorante DAPI o LysoTracker se muestra en las imágenes a'' - d''. Las flechas indican células ampliadas en la última columna. Se utilizaron aumentos 100. Barras de escala $\frac{1}{4}$ 10 mm.

2.4. Bases de Schiff como ligantes en compuestos organometálicos.

El término Bases de Schiff fue otorgado en homenaje al químico alemán Hugo Schiff, quien describió por primera vez los productos resultantes de las reacciones entre aminas primarias y compuestos carbonílicos.⁴⁶ Las bases de Schiff se encuentran en la naturaleza y desempeñan un papel importante en varios procesos biológicos, lo que las ha hecho objeto de investigación en el laboratorio generando múltiples maneras de combinar variedad de sustituyentes alquílicos o arílicos. La principal característica estructural de las bases de

⁴⁶ Schiff, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1864**, 131, 118.

Schiff, también conocidas como iminas o azometinas es la presencia de un doble enlace que une un átomo de carbono con un átomo de nitrógeno ($RR'C=NR''$; R: alquilo/arilo, R': H/alquilo/arilo y R'') que se forma por condensación de cetonas o aldehídos con una amina primaria (Esquema 4).⁴⁷ La obtención de una base de Schiff suele tener lugar bajo catálisis ácida/básica o con calor. Comúnmente se utilizan como intermediarios para la síntesis de aminoácidos o como ligantes para la preparación de complejos metálicos estables de estructuras diferentes con iones metálicos. El carbono electrofílico y el nitrógeno nucleofílico del enlace C=N (grupo imina) proporcionan excelentes oportunidades de unión con diferentes nucleófilos y electrófilos, inhibiendo así enfermedades, enzimas o la replicación del ADN.⁴⁸



Esquema 4. Reacción de condensación para la obtención de iminas.

En la última década, las investigaciones sobre bases de Schiff han resultado útiles para sintetizar nuevos compuestos de gran estabilidad y versatilidad estructural.⁴⁹ En la Figura 15 se observan algunas de las aplicaciones más comunes en síntesis de las bases de Schiff: a) reducción del enlace C=N, centrada en la formación asimétrica del enlace carbono-carbono, b) reacciones de Hetero Diels-Alder para la formación de compuestos heterocíclicos, c) reacciones de Staudinger para la preparación de β -lactamasas, d) síntesis de complejos metálicos.⁵⁰

⁴⁷ Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. *Pure. Appl.Chem.* **1995**, 67, 1307.

⁴⁸ Kumar Raju, S. K.; Settu, A.; Thiyagarajan, A.; Rama, D.; Sekar, P.; Kumar, S. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences.* **2022**, 21, 203.

⁴⁹ Asadi, M.; Torabi, S.; Mohammadi, K. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, 122, 676.

⁵⁰ Qin, W.; Long, S.; Panunzio, M.; Biondi, S. *Molecules.* **2013**, 18, 12264.

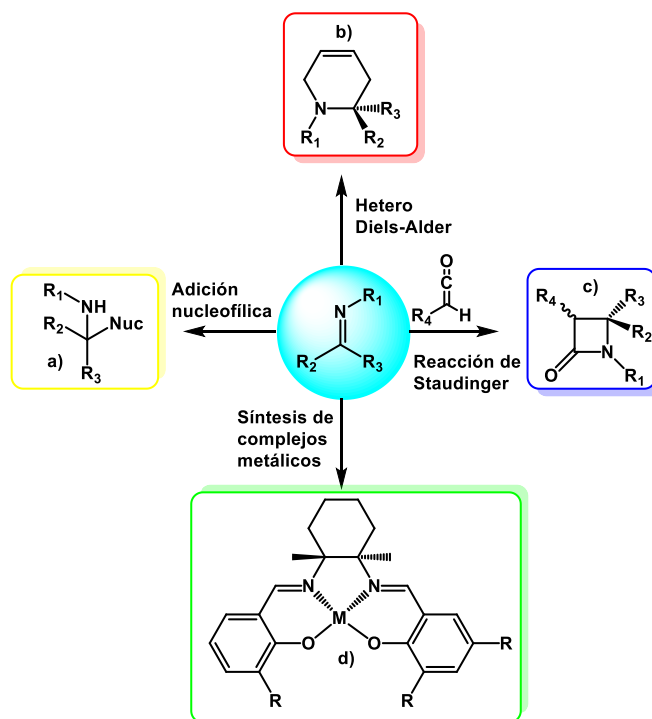


Figura 15. Aplicaciones de bases de Schiff en síntesis.

Además, las bases de Schiff son de gran importancia biológica como sistemas modelo, ya que por sí solas presentan variedad de aplicaciones clínicas (Figura 16) como antimicrobianos,⁵¹ antioxidantes,⁵² antiinflamatorios,⁵³ anticancerígenos⁵⁴, antiparasitarias,⁵⁵ antifúngicas,^{56, 57} antiviral,^{58, 59} y antitumoral⁶⁰. Se cree que el grupo azometino (C=N) es el responsable de estas propiedades conferidas a las bases de Schiff.

⁵¹ Ashraj, M. A.; Mahmood, K.; Wajid, A. *Int. Proc. Chem. Biol. Environ. Eng.* **2011**, 10, 1.

⁵² Mermer, A.; Demirbas, N.; Uslu, H.; Demirbas, A.; Ceylan, S.; Sirin, Y. *J. Mol. Struct.* **2019**, 1181, 412.

⁵³ Rakesh, K. P.; Manukumar, H. M.; Gowda, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 1072.

⁵⁴ G. Ceyhan, G.; Köse, M.; Tümer, M.; Demirtaş, I.; Şahin Yağlıoğlu, A.; McKee, V. *J. Lumin.* **2013**, 143, 623.

⁵⁵ Rathelot, P.; Vanelle, P.; Gasquet, M.; Delmas, F.; Crozet, M.; Timon-David, P.; Maldonado, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 503.

⁵⁶ Guo, Z.; Xing, R.; Liu, S.; Zhong, Z.; Ji, X.; Wang, L. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1329.

⁵⁷ Karthikeyan, M. S.; Prasad, D. J.; Poojary, B.; Bhat, K. S.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7482.

⁵⁸ Wang, P.H.; Keck, J. G.; Lien, E. J.; Lai, M. M. C. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 608.

⁵⁹ Patel, N. R.; Patel, P. V.; Desai, K. R.; Purohit, P. Y.; Nimavat, K. S.; Vyas, K. V. *Heterocycl. Lett.* **2012**, 2, 99.

⁶⁰ Zhou, X.; Shao, L.; Jin, Z.; Liu, J. B.; Dai, H.; Fang, J. X. *Heteroatom. Chem.* **2007**, 18, 55.

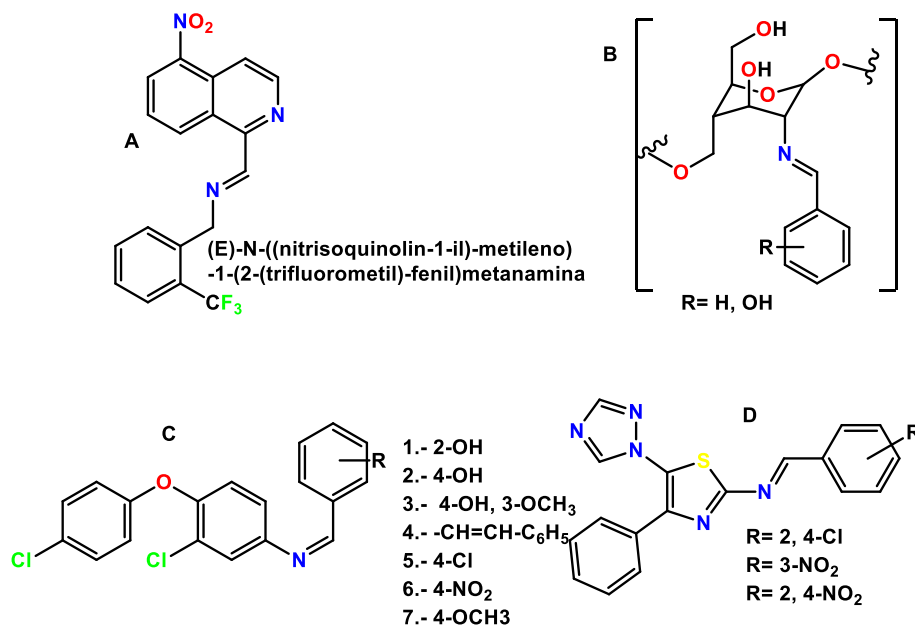


Figura 16. Bases de Schiff con aplicaciones: A) antiparasitarias, B) antifúngicas, C) antivirales, D) antitumorales.

Dadas las características de las bases de Schiff, se hace énfasis en su capacidad de coordinarse a centros metálicos formando aductos entre el ion metálico y el nitrógeno azometino generando un interés global en el uso de estos compuestos dedicados al área de la salud. La formación de complejos de coordinación derivados de bases de Schiff se produce cuando éstas se coordinan con el ion metálico modificando su entorno electrónico y estérico, así como su reactividad.⁶¹ Las bases de Schiff son un grupo especial de ligantes clasificándose según el número de átomos donadores de electrones libres tales como N, O, S y en el número de estos capaces de coordinarse clasificándose en: monodentados,⁶² bidentados,⁶³ tridentados,⁶⁴ entre otros. Sus complejos metálicos han mostrado una importante actividad biológica antifúngica y antimicrobiana tanto en bacterias Gram-positivas como Gram-negativas principalmente⁶⁵ y recientemente se han reportado que estos compuestos también presentan actividad como antiinflamatorios, antivirales,

⁶¹ Stradiotto, R. M.; Lundgren, L. *Wiley & Sons*. **2016**, 1, 13. b) Singh, A.; Barman, P. *Top. Curr. Chem.* **2021**, 379, 29.

⁶² Anandakumaran, M. L. J.; Sundararajan, T.; Jeyakumar, M. N. *Uddin. Chem. Sci. Int. J.* **2016**, 11, 1.

⁶³ Chowdhury, D. A.; Uddin, M. N.; Hoque, F. *CMUJ. Nat. Sci.* **2011**, 10, 261.

⁶⁴ Uddin, M. N.; Chowdhury, D. A.; Rony, M. M. E. *Halim. Mod. Chem.* **2014**, 2, 6.

⁶⁵ a) Mohamed, G. G.; Omar, M. M.; Hindy, A. M. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* **2005**, 62, 1140. b) Mohamed, G. G.; Zayed, M. A.; Abdallah, S. M. *J. Mol. Struct.* **2010**, 979, 62. c) Chohan, Z. H.; Munawar, A.; Supuran, C. T. *Met.-Based Drugs.* **2001**, 8, 137.

antimicrobianos, antituberculosos, antioxidantes y anticancerígenos.⁶⁶ Además, existen varios informes que indican que los compuestos basados en metales de transición tienen una mayor actividad quimioterapéutica en comparación con sus ligantes libres.⁶⁷

Se han reportado gran cantidad de bases de Schiff como ligantes coordinados a centros metálicos, siendo los más prominentes aquellos complejos formados con los iones metálicos de la primera serie de transición como Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II), V(IV), Mn(II) y Zn(II) (Figura 17).⁶⁸

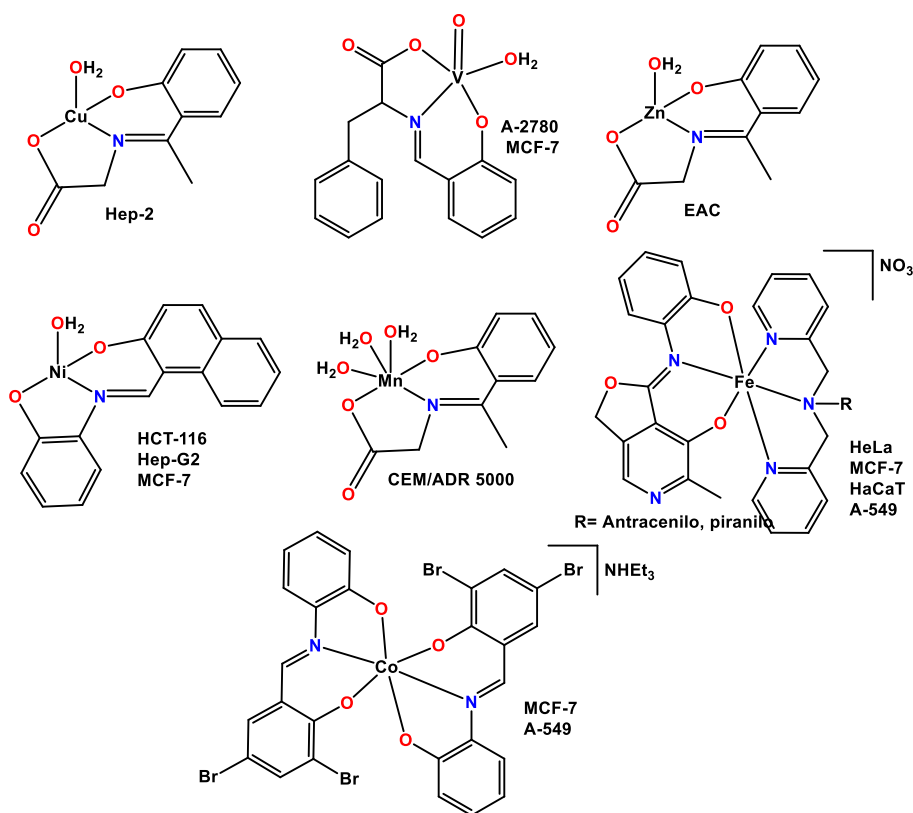


Figura 17. Complejos metálicos con bases de Schiff con aplicación anticancerígena en diferentes líneas celulares.

⁶⁶ a) Mohammed, H. S.; Tripathi, V. D. *J. Phys. Confer. Ser.* **2020**, 1664, 012070. b) Patra, M.; Gasser, G. *Chem. Bio. Chem.* **2012**, 13, 1232.

⁶⁷ Sumrta, S. H.; Ibrahim, M.; Ambreen, S.; Imran, M.; Danish, M.; Rehmani, F. S. *Bioinorg. Chem. App.* **2014**, 2014, 1. b) Zoubi, W. A. *Int. J. Org. Chem.* **2013**, 3, 73.

⁶⁸ Alfonso-Herrera, L. A.; Rosete-Luna, S.; Hernández-Romero, D.; Rivera-Villanueva, J. M.; Olivares-Romero, J. L.; Cruz-Navarro, J. A.; Soto-Contreras, A.; Arenaza-Corona, A.; Morales-Morales, D.; Colorado-Peralta, R. *Chem. Med. Chem.* **2022**, 17, e2022003.

Otra clase de ligantes que han resultado interesantes son los de tipo diimina, estos juegan un papel importante en el aspecto estructural ya que con la modulación de la cadena espaciadora alifática entre los átomos N-donadores permite la obtención de compuestos flexibles que las dotan de propiedades biológicas interesantes.⁶⁹ Cabe hacer notar que este tipo de ligantes donde se encuentra incluida una función policíclica como, por ejemplo, el antraceno, están siendo atractivos hoy en día ya que confieren propiedades luminiscentes a la mayoría de complejos donde se les encuentra, además de que pudieran intercalarse en las cadenas de ADN debido a la planaridad de la función policíclica.⁷⁰

Un grupo de bases de Schiff simétricas y asimétricas que han sido objeto de estudios como ligantes en la síntesis de compuestos de coordinación y organometálicos son ilustrados en la Figura 18. Estas se caracterizan por utilizar como amina primaria a la *o*-fenilendiamina. Las bases de Schiff que contienen esta amina han sido poco exploradas, sin embargo, las investigaciones al respecto han mostrado varias aplicaciones potenciales de estas al utilizarse como ligantes para compuestos de coordinación y organometálicos. Por ejemplo, la base de Schiff mostrada en la figura 18A fue reportada por Tolpygin y colaboradores y fue probada como quimiosensor por la técnica de fluorescencia para la detección de cationes H^+ , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} y Hg^{2+} de los cuales resultó efectiva únicamente para detectar iones H^+ mientras que para los cationes metálicos presentó una baja sensibilidad y selectividad, no obstante su actividad biológica no ha sido explorada ni determinada.⁷¹ Por otro lado, en el 2009 Wang y Liu reportaron la síntesis de una diimina simétrica (Figura 18B) utilizada como ligante en un complejo de paladio, evaluando el comportamiento catalítico del complejo en una reacción Zuzuki-Miyaura para la obtención de estireno 4-substituido, determinando que este complejo con el ligante diimina generó mejores rendimientos en comparación con otros ligantes.⁷² Por su parte, Barwiolek y colaboradores en el 2019 reportan una serie de bases nitrogenadas entre las cuales logran sintetizar mediante el control de las condiciones de reacción un compuesto en el que funcionalizaron solo uno de los nitrógenos de la *orto*-fenilendiamina obteniendo un

⁶⁹ a) Raman, N.; Selvan, A.; Sudharsan, S. *Spectrochim. Act. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, 79, 873. b) Kuamr, K. S.; Varma, C. P.; Reena, V. N.; Aravindakshan, K. K. *J. Pharm. Sci. & Res.* **2017**, 9, 1317. Ambika, S.; Manojkumar, Y.; Arunachalam, S.; Gowdhami, B. Meenakshi Sundaram, K. K.; Solomon, R. V.; Sundararaman, M. *Sci. Rep.* **2019**, 9, 2721.

⁷⁰ Zhang, G. Q.; Yang, G. Q.; Yang, L. Y.; Chen, Q. Q.; Ma, J. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1919. b) Anderson, C. M.; Crespo, M.; Tanski, J. M. *Organometallics.* **2010**, 29, 2676.

⁷¹ Tolpygin, I. E.; Rybalkin, V. P.; Shepelenko, E. N.; Popova, L. L.; Revinskii, Y. V.; Tsukanov, A. V.; Minkin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 557.

⁷² Wang, J.; Liu, Y. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, 23, 476.

compuesto asimétrico (Figura 18C). A este le realizaron pruebas de fluorescencia en las que los resultados indican que este compuesto no presenta una actividad relevante en esta área, siendo atribuida esta ausencia al efecto de la polaridad del disolvente.⁷³

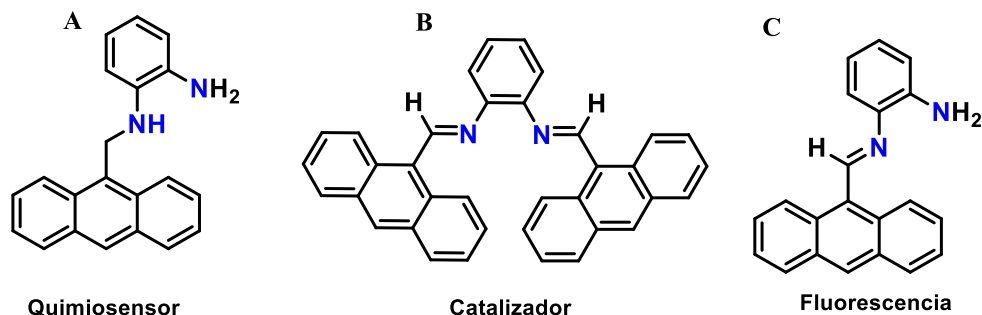


Figura 18. Bases de Schiff policíclicas rígidas asimétricas y simétrica.

Así mismo, en el 2017 Gubendran y colaboradores utilizaron dos ligantes tipo bases de Schiff, uno simétrico y otro asimétrico, derivados del 9-antracenaldehído, acetilacetona y de la *orto*-fenilendiamina para coordinarlos con el centro metálico de Cu^{2+} (Figura 19). Estos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas y probados como intercaladores de ADN utilizando técnicas biofísicas para determinar la forma de unión con el complejo. Los resultados obtenidos indican que el complejo de la figura 19A tiene una capacidad de unión significativa a través de la interacción electrostática de los antracénilos con la hélice de ADN mientras que el complejo de la figura 19B presentó una mayor afinidad de enlace con el ADN, esto debido a que el complejo 19A tiene un tamaño más voluminoso que el complejo 19B, lo que dificulta la unión por enlace con el ADN, reforzando así la idea de que la naturaleza de unión electrostática es la que comanda la interacción con el ADN. Con esto concluyen que este tipo de complejos son alternativas como mejores agentes anticancerígenos dado que la presencia del anillo policíclico puede intercalarse entre las cadenas de ADN y así evitar su replicación induciendo la apoptosis celular.⁷⁴

⁷³ Barwiolek, M.; Wojtczak, A.; Kozakiewicz, A.; Babinska, M.; Tafelska-Kaczmarek, A.; Larsen, E.; Szlyk, E. *J. Luminesc.* **2019**, 211, 89.

⁷⁴ Gubendran, A.; Kumar, G. G. V.; Kesavan, M. P.; Rajagopal, G.; Athappan, P.; Rajesh, J. A. *Organomet. Chem.* **2017**, 32, e4128.

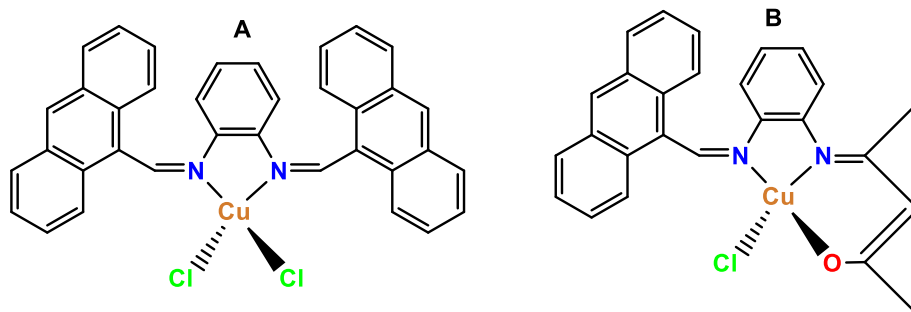


Figura 19. Complejos metálicos de Cu^{2+} con actividad estructural aplicados como intercaladores de ADN.

Diversas investigaciones sobre la enzima telomerasa han demostrado que ésta tiene una actividad elevada de entre el 85-90% de las células cancerosas humanas en comparación con las células somáticas normales; esta información brinda una oportunidad para actuar sobre la telomerasa; además, el conocimiento sobre la enzima es una oportunidad atractiva para la quimioterapia del cáncer, ya que pueden diseñarse y sintetizarse mejores fármacos que tengan un potencial de toxicidad selectiva para las células cancerosas frente a las normales. En el mismo sentido han realizado estudios estructurales que indican la posibilidad de desarrollar un enfoque racional para el diseño y la optimización de compuestos estabilizadores que puedan inhibir a esta enzima e incluso se han determinado características deseables de estas moléculas estabilizadoras que incluyen un sistema π -deslocalizado capaz de apilarse en la cara de los aminoácidos como la guanina. Reed y colaboradores han utilizado estos principios para diseñar una serie de complejos de níquel(II) (Figura 20) para estabilizar selectivamente el ADN cuadruplex G, sin embargo a pesar de las propiedades electrónicas, estructurales y ópticas de los complejos metálicos, su capacidad como cuadruplex permanece prácticamente inexplorada aunque se especula que éstas son el origen de la selectividad mostrada por estos complejos.⁷⁵

⁷⁵ Reed, J. E.; Arnal, A. A.; Neidle, S.; Vilar, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 18, 5992.

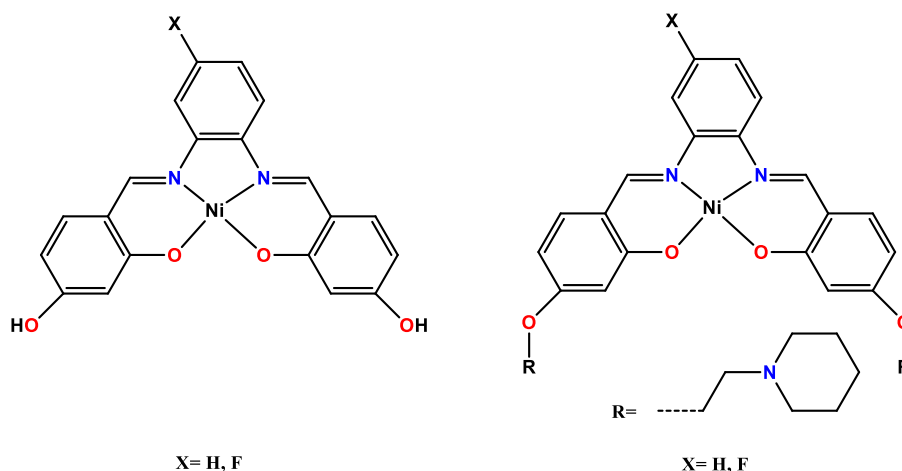


Figura 20. Complejos metálicos de Ni(II) capaces de interactuar con la enzima pteomerasa e inhibir la reproducción celular de células cancerígenas.

Interesantemente, la interacción entre las bases de Schiff y el ADN es uno de los pasos más esenciales para el diseño y la síntesis de nuevas moléculas farmacéuticas, debido a la importancia del ADN como biomolécula y su relación con los fármacos anticancerígenos. Se han utilizado muchos complejos de metales de transición para desarrollar agentes sintéticos de unión y corte del ADN. Entre ellos, los complejos metálicos que pueden tener interacciones de intercalación con el ADN forman dos clases: los complejos de Pt(II) con geometría cuadrada coordinativamente saturados y relativamente inertes y los complejos octaédricos con ligantes aromáticos. Dado que la intercalación en el ADN implica interacciones de tipo π , se hace énfasis en aquellos complejos metálicos que contengan ligantes que promuevan enlaces $\sigma L \rightarrow M$ y con sustituyentes aromáticos como intercaladores o bien, complejos organometálicos con grupos areno que pueden tener una doble función: por un lado, que los brazos laterales aromáticos o los ligantes areno puedan intercalarse entre bases de ADN y por otro lado, que el metal se coordine directamente con una base de ADN.⁷⁶

Se ha observado que complejos con geometría cuadrada que contienen fragmentos aromáticos pueden unirse al ADN por intercalación sin coordinación directa del metal con las bases del ADN. Ejemplo de ello se encuentra en una de las investigaciones realizadas por Lippard y colaboradores quienes demostraron que los complejos cuadrados de platino(II) que

⁷⁶ Liu, H.-K.; Sadler, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 349.

contienen ligantes aromáticos heterocíclicos, como terpiridinas (terpy), fenantrolina (phen), bipyridinas (bipy) y diimina fenantrenoquinona (phi), se unen al dúplex de ADN de forma no covalente, intercalándose entre los pares de bases del ADN (Figura 21).⁷⁷

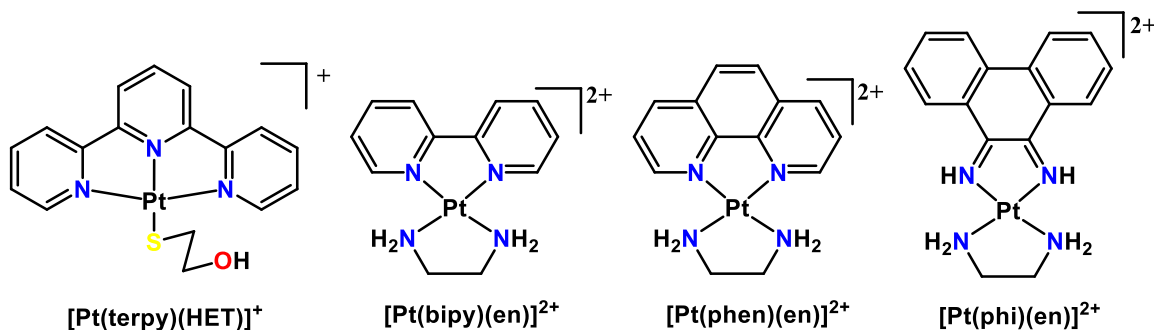
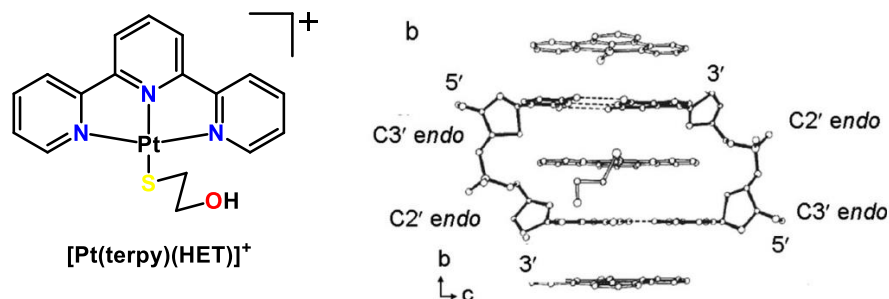


Figura 21. Metalintercaladores de platino.

De estos complejos, la estructura cristalina de $[Pt(terpy)(HET)]^+$ (HET = 2-hidroxietanotiolato-2,2',2''- terpiridina) unido a $(dCpG)_2$ (Figura 22) reveló que el catión metálico con geometría plana se intercala simétricamente entre dos pares de bases GC que, aunque no es una base de Schiff deja de manifiesto la importancia de la planaridad de los ligantes para esta función.⁷⁸



Esta propiedad ha sido estudiada en otros complejos metálicos de distinta geometría, como en el caso de complejos octaédricos de Rh, Ru u Os que contienen ligantes aromáticos multiheterocíclicos como bipyridina (bipy), diimina fenantrenoquinona (phi), dipirido[3,2-

⁷⁷ Lippard, S. J. Barnes, K. R. *Met. Ions. Biol. Syst.* **2004**, 42, 143.

⁷⁸ Wang, A. H.; Nathans, J.; van der Marel, G.; van Boom, J. H.; Rich, A. *Nature.* **1978**, 276, 471.

a:2,3-*c*]plenazina (dppz), 5,6-crisenoquininadiimina (chrysi) y benzo[*a*]fenazin-5,6-quinonadiimina(phzi) (Figura 23).

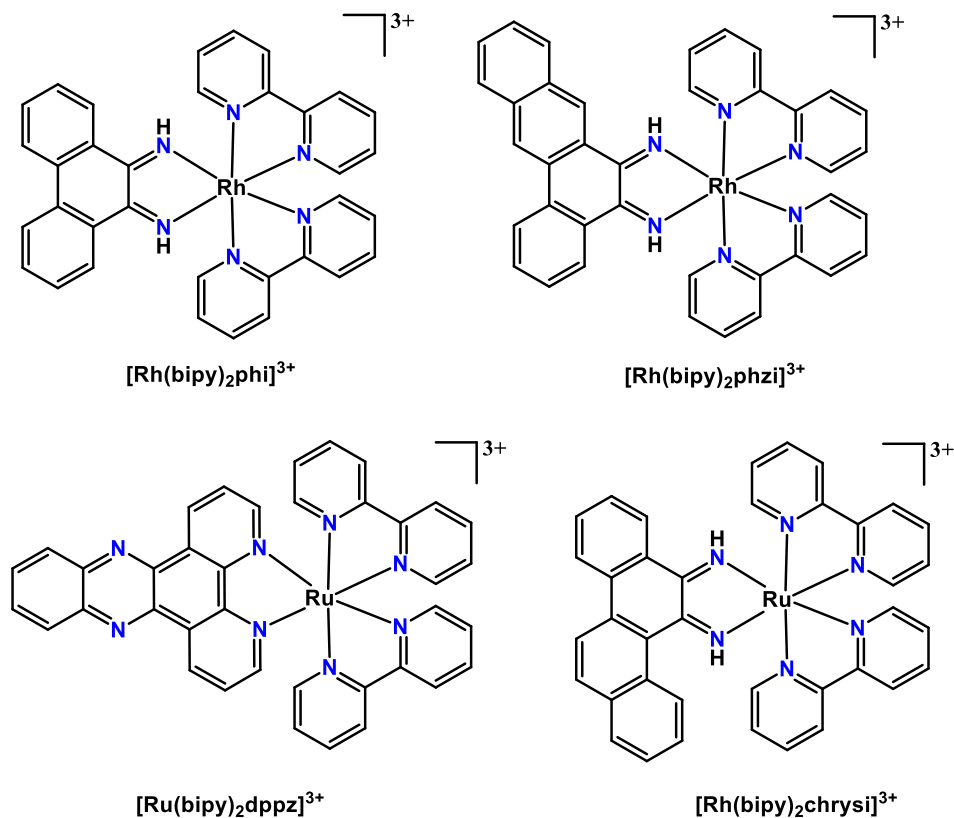
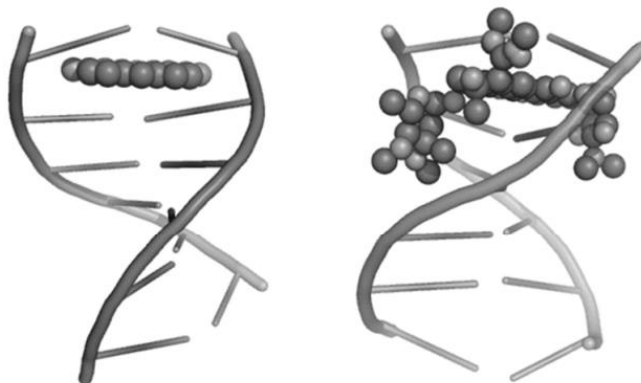


Figura 23. Metalintercaladores de Ru y Rh.

Los metalintercaladores con esta geometría octaédrica permite la selección de sitios específicos del ADN haciendo coincidir la forma, la simetría y las funcionalidades del complejo metálico con las del ADN. En estos compuestos existen dos tipos de interacciones no covalentes con el ADN: la intercalación y la inserción (Figura 24). Los metalintercaladores desenrollan el ADN e insertan su ligante planar entre dos pares de bases intactas, mientras que los metalinsertores expulsan las bases de un único par de bases, y su ligante planar actúa como sustituto del apilamiento π en la pila de bases del ADN. Los

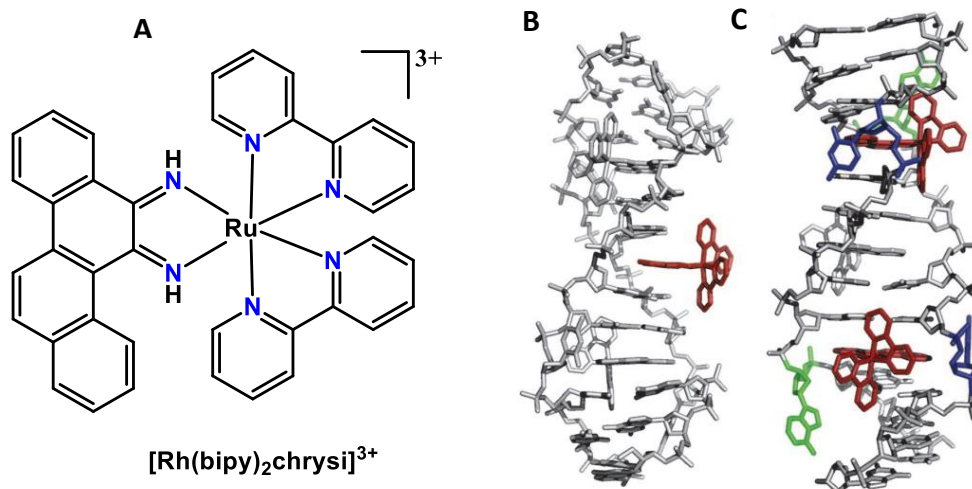
complejos con ligantes phen, phi o dppz presentan una intercalación clásica en el ADN dúplex, pero los complejos con ligantes chrysi y phzi suelen insertarse en el ADN dúplex.⁷⁹



Estudios bidimensionales de RMN del compuesto $\Delta\text{-}\alpha\text{-}[\text{Rh}(\text{R,R-Me}_2\text{trien})\text{phi}]^{3+}$ (R, R-Me₂trien=2R,9R-diamino-4,7-diazadecano) unido al ADN dúplex 5'-d(GAGTGCACTC)₂-3 revelaron que el ligante phi se intercala clásicamente en la pila de pares de bases del ADN desde el surco principal en el sitio G⁵pC⁶. La estructura cristalina del aducto $[\Delta\text{-Rh}(\text{bpy})_2(\text{chrysi})]^{3+}$ con un dúplex de oligonucleótido que contiene dos desajustes AC 5'-d(CGGAAATTCCCG)₂-3' (Figura 25) mostró dos modos de unión para $[\text{Rh}(\text{bpy})_2\text{-}(\text{chrysi})]^{3+}$, intercalación e inserción.⁸⁰

⁷⁹ a) Luedtke, N. W.; Hwang, J. S.; Nava, E.; Gut, D.; Kol, M.; Tor, Y. *Nucleic Acids Res.* **2003**, 31, 5732. b) Elias, B.; Kirsch-De Mesmaeker, A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 1627. c) Zeglis, B. M.; Pierre, V. C.; Barton, J. K. *Chem. Commun.* **2007**, 4565.

⁸⁰ Pierre, V. C.; Kaiser, J. T.; Barton, J. K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, 104, 429.



Por otra parte, muchos investigadores se han interesado por el diseño estructural de complejos metálicos de tipo antrahidrazona así como explorar su reactividad e investigar sus potenciales aplicaciones biológicas. Qianjun y colaboradores realizaron diversos estudios al complejo mostrado en la Figura 26; si bien, estas investigaciones no mostraron una actividad antitumoral significativa frente a líneas celulares tumorales humanas ensayadas *in vitro* como se esperaba, sí mostraron una capacidad de unión de intercalación con el ADN muy elevada en comparación con el intercalador de ADN típico, GelRed.⁸¹

⁸¹ Qianjun, D.; Zitian, T.; Ruixue, L.; Yuan, L.; Huaxuan, L.; Yancheng, L. *Crystals*. **2022**, *12*, 1664.

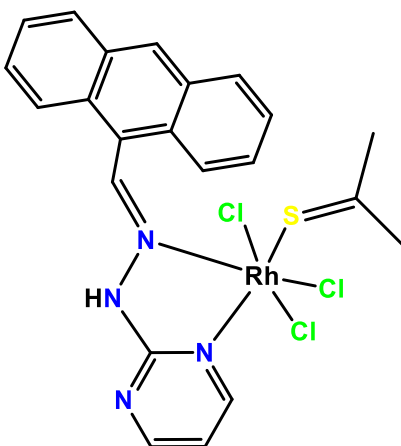


Figura 26. Estructura química de un complejo de Rh(III) con actividad intercaladora.

En nuestro equipo de investigación, en el 2019 se reportó la síntesis, caracterización y evaluación biológica preliminar de una serie de ligantes flexibles (Figura 27a, 27b) y compuestos organometálicos tricarbonilados de renio(I) (Figura 27c-27f). Estos compuestos presentaron actividad luminiscente relevante; además, de una importante estabilidad estructural que permitió realizar una caracterización completa. Todos ellos fueron evaluados en distintas líneas celulares de cáncer de páncreas (Mia PaCa-2) a distintas concentraciones y comparados frente al *cis*-platino. Los resultados indicaron que, de la serie de compuestos obtenidos, el de la Figura 27b presentó mejores resultados que los obtenidos para el patrón de referencia mientras que los demás una eficacia menor a la del *cis*-platino. Por otro lado, la actividad luminiscente que se observó en los compuestos brinda la posibilidad de proponerlos como agentes de biomarcaje por lo que se requieren análisis para determinar dicha actividad.⁸²

⁸² Palacios, E. J. Diseño de compuestos organometálicos de renio(I) como potenciales agentes anticancerígenos. Tesis de Licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), octubre del 2019.

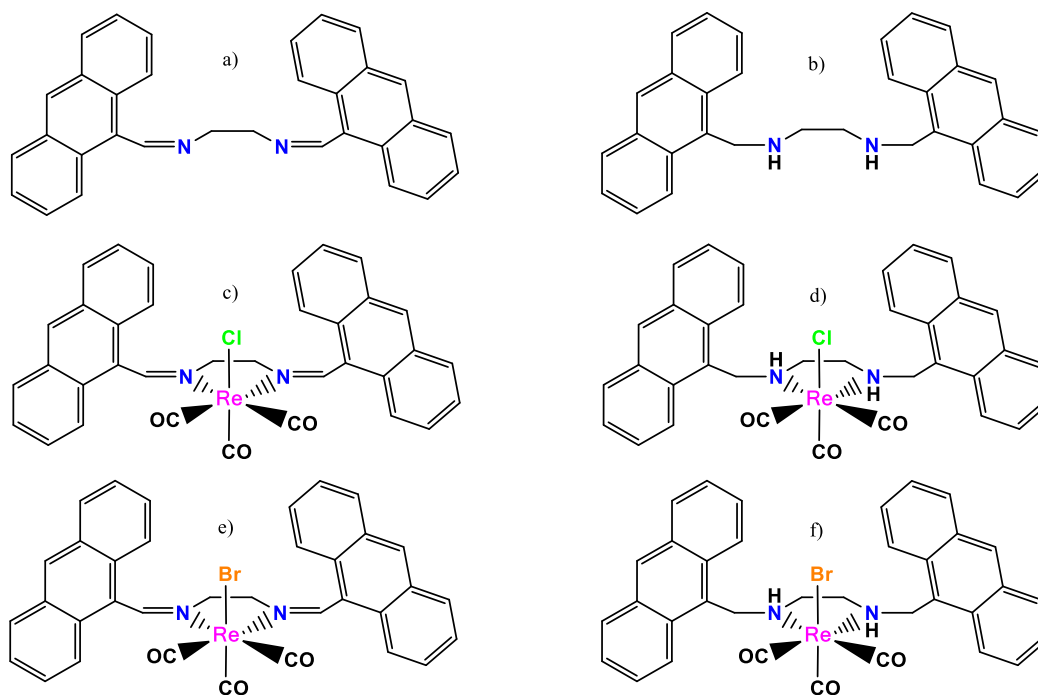


Figura 27. Ligantes simétricos derivados del 9-antracenaldeído y sus correspondientes compuestos organometálicos de Re(I).

Por último, dado el conocimiento de las propiedades físicas, químicas y biológicas que posee la sinergia de unión de centros metálicos con bases de Schiff, en este trabajo se abordarán los complejos de fórmula general fac -[ReBr(CO)₃L] donde L son ligantes bidentados simétricos y asimétricos que presentan funciones azometinas y amínicas. Los ligantes poseerán el fragmento antracénilo que les conferirán interesantes propiedades fluorescentes resultado de las interacciones π - π cuando los fragmentos antracénilo se encuentran solapados, dando lugar a la emisión batocrómica.⁸³ Además, debido a que estas moléculas poseen el enlace azometino poseerán potenciales propiedades biológicas.⁸⁴

⁸³ a) Tofazzal, M.; Tarafder, H.; Ali, M. A.; Saravanan, N.; Weng, W. Y.; Kumar, S.; Tsafe, N. U.; Crouse, K. A. *Trans. Met. Chem.* **2000**, 25, 295. b) Chandra, S.; Jain, D.; Sharma, A. K.; Sharma, P. *Molecules.* **2009**, 14, 174.

⁸⁴ a) Golcu, A.; Tumer, M.; Demirelli, H.; Wheatley, R. A. *Inorg. Chim. Acta.* **2005**, 358, 1785. b) Sinha, D.; Tiwari, A. K.; Singh, S.; Shukla, G.; Mishra, P.; Chandra, H.; Mishra, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 160.

3. Planteamiento del problema y justificación e Hipótesis

3.1. Planteamiento del problema y justificación

En el año 2020, la OMS emitió datos y cifras que apuntan que el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo con 10 millones de defunciones. Los tipos de cáncer más comunes reportados son los de colon y recto, mama, pulmón y próstata. Una característica que define al cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, en un proceso que se denomina “metástasis”. La extensión de la metástasis es la principal causa de muerte por la enfermedad.⁸⁵

Por otro lado, a la fecha se han publicado miles de artículos que demuestran la función principal de los iones metálicos y los compuestos organometálicos en Biología y Medicina. De los compuestos inorgánicos más exitosos e importantes en la segunda mitad del siglo XX y que han sido utilizados como fármacos son aquellos que contienen al metal platino(II), entre los cuales se encuentra el *cis*-platino (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), carboplatino y oxaliplatino.⁸⁶ Estos compuestos desde la década de 1970 han tenido un gran impacto en el tratamiento anticancerígeno, usándose ampliamente incluso en la actualidad en el tratamiento del cáncer testicular,⁸⁷ ovárico,⁸⁸ vesical,⁸⁹ de cabeza,^{90,23} esofágico,⁹¹ pulmonar de células pequeñas y células no pequeñas,⁹² de mama,²³ cervical,⁹³ de estómago⁹⁴ y de próstata.⁹⁵ Sin embargo, la

⁸⁵ <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (23/03/2022)

⁸⁶ Cvitkovic, E. *Cancer Treat. Rev.* **1998**, 24, 265.

⁸⁷ Schmoll, H. J.; Harstrick, A.; Bokemeyer, C.; Dieckmann, K. P.; Clemm, C.; Berdel, W. E.; Poliwoda, H. *Cancer.* **1993**, 72, 237.

⁸⁸ Meng, F.; Sun, G.; Zhong, M.; Yu, Y.; Brewer, M. A. *Br. J. Cancer.* **2013**, 108, 579.

⁸⁹ Sherif, A.; Holmberg, L.; Rintala, E.; Mestad, O.; Nilsson, J.; Nilsson, S.; Malmström, P. U. *Eur. Urol.* **2004**, 45, 297.

⁹⁰ Walker, R. W.; Allen, J. C. *J. Clin. Oncol.* **1988**, 6, 62.

⁹¹ Kok, T. C.; Splinter, T. A. W.; Verweij, J. *Acta Oncol.* **1988**, 27, 807.

⁹² Go, R. S.; Adjei, A. A. *J. Clin. Oncol.* **1999**, 17, 409.

⁹³ Muggia, F. M. *Semin. Oncol.* **2004**, 31, 17.

⁹⁴ Koizumi, W.; Narahara, H.; Hara, T.; Takagane, A.; Akiya, T.; Takagi, M.; Takeuchi, M. *Lancet Oncol.* **2008**, 9, 215.

⁹⁵ Raudenska, M.; Kratochvilova, M.; Vicar, T.; Gumulec, J.; Balvan, J.; Polanska, H.; Masarik, M. *Sci. Rep.* **2019**, 9, 1660.

baja selectividad, los efectos secundarios como las afecciones bucales, la aparición de náuseas, diarrea y pérdida del cabello en los pacientes,⁹⁶ así como el desarrollo de resistencia al platino son algunas de sus mayores desventajas. Es por esto por lo que se abre la posibilidad de explorar otro tipo de compuestos metálicos que brinden una actividad potencial como agentes anticancerígenos y que, además no causen efectos secundarios como el *cis*-platino y que tengan mejores efectos terapéuticos y con menor o nulo impacto en el daño de los tejidos normales cuando se utilicen en quimioterapia contra el cáncer.

3.2. Hipótesis

Reacciones de condensación entre la *o*-fenilendiamina y el 9-antracenaldehído proporcionarán una serie de ligantes bidentados rígidos que, al coordinarse al centro metálico de Re(I) proveerán compuestos organometálicos octaédricos mononucleares luminiscentes y estables conteniendo el fragmento *fac*-[Re(CO)₃]⁺ convirtiéndolos en potenciales agentes teranósticos.

⁹⁶ <https://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/cisplatino.aspx> (06/03/2022)

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Sintetizar compuestos organometálicos de renio(I) fluorescentes a partir de $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ y ligantes bidentados N,N con potenciales aplicaciones biológicas.

4.2. Objetivos específicos

- Sintetizar ligantes bidentados rígidos tipo bases de Schiff a partir de la *orto*-fenilendiamina y el 9-antracenaldehído.
- Reducir el enlace doble C=N de las bases de Schiff con NaBH_4 para obtener la correspondiente amina secundaria.
- Explorar la reactividad de los ligantes previamente sintetizados frente al precursor $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$.
- Caracterizar los compuestos obtenidos por espectrometría de masas y las espectroscopías de IR en estado sólido y disolución, RMN de ^1H , ^{13}C y experimentos bidimensionales, UV-vis, fluorescencia y difracción de rayos X de monocristal para los casos posibles.

5. Resultados y discusión

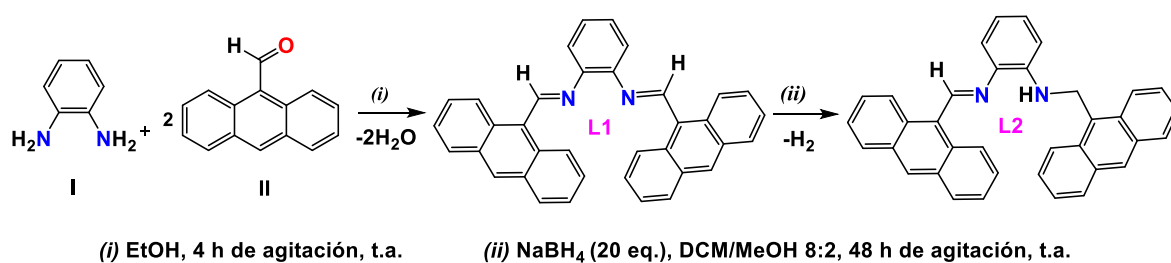
En este capítulo se presenta la síntesis y caracterización de cuatro ligantes derivados de la *orto*-fenilendiamina y del 9-antracenaldehído denominados para este trabajo como Ligante 1 (**L1**), Ligante 2 (**L2**), Ligante 3 (**L3**) y Ligante 4 (**L4**); así como sus complejos organometálicos de fórmula general $[\text{ReBr}(\text{CO})_3\text{L}]$ donde L corresponde a cada uno de los ligantes antes mencionados.

Los compuestos se caracterizaron mediante propiedades físicas como apariencia, punto de fusión y solubilidad; espectrometría de masas y espectroscopías habituales como IR en estado sólido y disolución (complejos organometálicos), RMN de ^1H , ^{13}C , ^1H -COSY, ^{13}C -DEPT-Q, ^1H - ^{13}C -HSQC y ^1H - ^{13}C -HMBC, UV-vis, fluorescencia y análisis estructural por difracción de rayos X de monocristal para los casos en que se tuvieron cristales adecuados.

5.1. Obtención y caracterización de los ligantes

5.1.1. Preparación y propiedades

La obtención de los ligantes **L1** y **L2** se muestra en el Esquema 5.



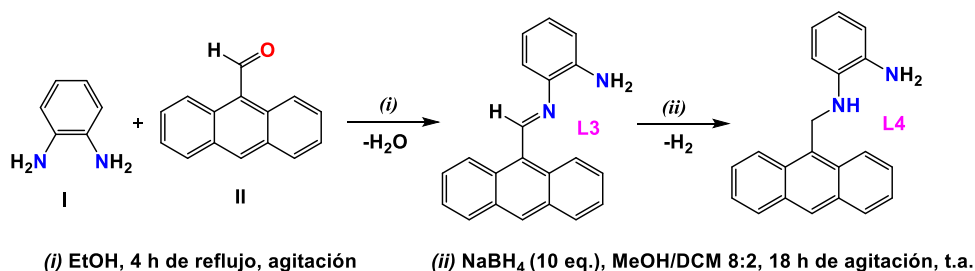
Esquema 5. Ruta de síntesis para la obtención de los ligantes **L1** y **L2**.

Inicialmente, se muestra la síntesis del compuesto **L1** mediante una reacción de condensación entre 1 equivalente de *orto*-fenilendiamina (**I**) y 2 equivalentes de 9-

antracenaldehído (II) utilizando EtOH como disolvente, a temperatura ambiente y 4 horas de agitación. Dicho compuesto se sintetizó empleando el método reportado por Gubendran y colaboradores,⁷² mientras que el compuesto **L2** se obtuvo por la reducción del doble enlace C=N del compuesto **L1** utilizando un exceso de 20 equivalentes de NaBH₄ y una mezcla de disolventes DCM/MeOH en un relación 8:2 (v:v) en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas.

El ligante **L1** se obtuvo con un rendimiento del 73% como un sólido cristalino color naranja brillante y una temperatura de fusión de 210-212°C. El ligante **L2** también es un sólido cristalino pero de color rojo intenso y se obtuvo en un rendimiento del 89% y una temperatura de fusión de 217-219°C. Ambos ligantes resultaron ser solubles en disolventes no polares como hexano y benceno, en poco polares (tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetato de etilo) y polares (acetona, etanol y metanol).

Por otro lado, en el Esquema 6 se muestra la ruta sintética para la obtención de ligante **L3**, previamente reportada por Barwiolek y colaboradores.⁷³ Para la obtención del ligante **L4**, se partió del ligante **L3** como materia prima con exceso de NaBH₄.



Esquema 6. Síntesis de los ligantes **L3** y **L4**.

Así mismo, el ligante **L3** se obtuvo por la reacción de condensación equimolar a reflujo en MeOH y agitación por 4 horas entre la *orto*-fenilendiamina (**I**) y el 9-antracenaldehído (**II**). Finalmente, el ligante **L4** se consiguió por la reducción del doble enlace C=N en **L3** con 10 equivalentes de NaBH₄ en una mezcla de disolventes MeOH/DCM en una relación 8:2 (v:v) en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas.

El ligante **L3** se obtuvo en un rendimiento del 78% como un sólido terroso color naranja brillante que fundió a una temperatura de 160-162°C; mientras que el ligante **L4** se

adquirió en un rendimiento del 67% como un sólido algodonado perlado con una temperatura de fusión de 187-189°C. Ambos compuestos resultaron ser solubles en disolventes no polares (hexano, benceno), poco polares (tolueno, DCM, cloroformo, THF, AcOEt) y polares (acetona, etanol y metanol).

5.1.2. Caracterización

Los ligantes **L1-L4** fueron caracterizados por espectrometría de masas, espectroscopía IR en estado sólido, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , ^1H -COSY, ^{13}C -DEPT-Q, ^1H - ^{13}C -HSQC y ^1H - ^{13}C -HMBC y difracción de rayos X de monocristal para **L4**.

5.1.2.1. Espectrometría de masas

Los ligantes **L1** al **L4** se caracterizaron por espectrometría de masas utilizando la técnica de impacto electrónico (I. E.), utilizando como disolvente DCM. En la Figura 28 se muestran los espectros de masas de los compuestos **L1** y **L2**. En ellos se logra observar los picos moleculares correspondientes a cada uno de los ligantes, de los cuales el pico ion molecular $[\text{M}]^+$ de relación masa/carga (m/z) de 484 y en un porcentaje de abundancia de 45% corresponde al ligante **L1** (Figura 28A) mientras que para **L2** es de m/z 486 con una abundancia del 20% (Figura 28B). En el espectro se aprecian picos con diferentes relaciones m/z a los que se les asignó una estructura propuesta con base en la fragmentación posible de los ligantes (ver figuras 28 A y B).

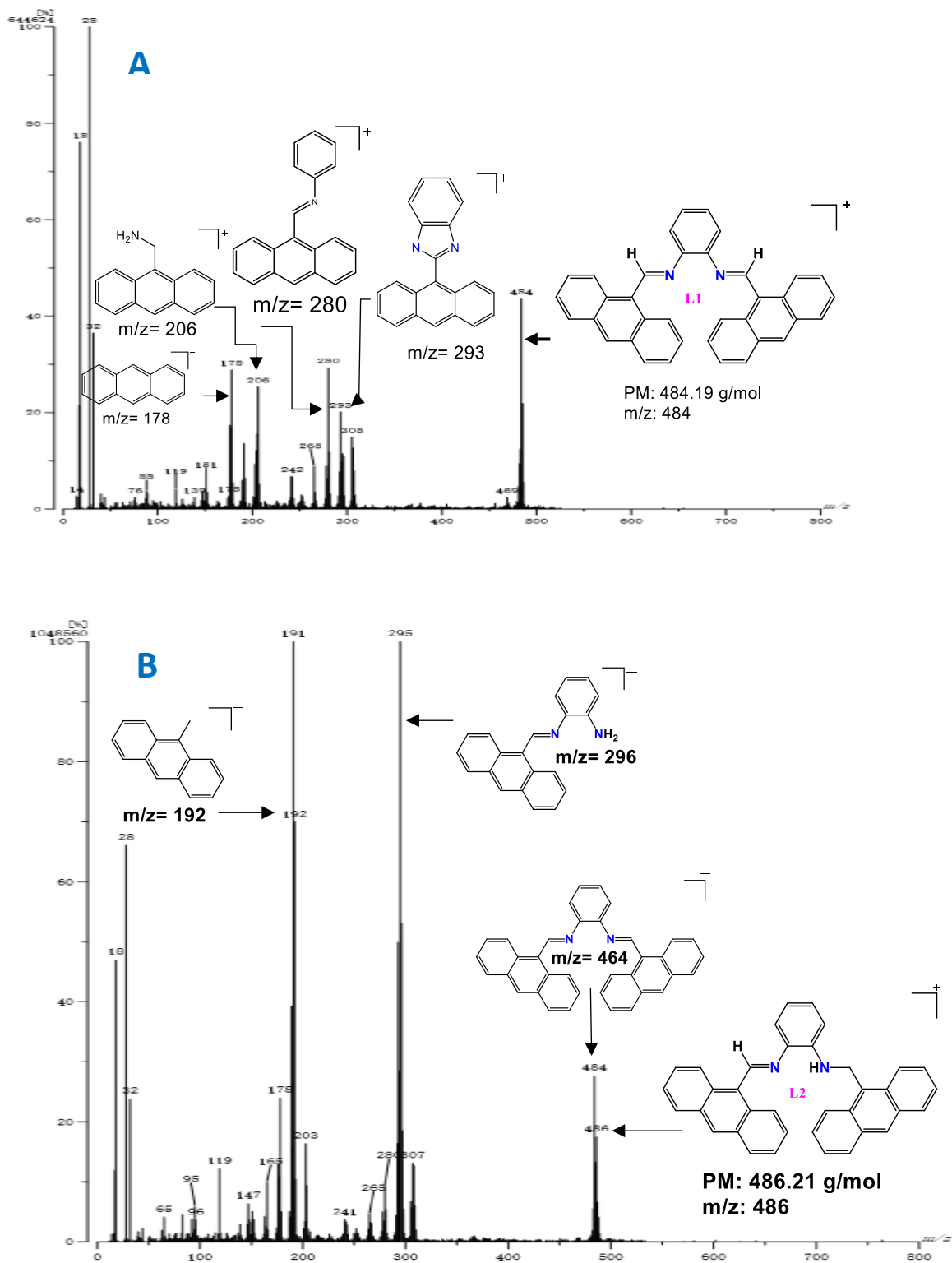


Figura 28. Espectro de masas por impacto electrónico de A) ligante L1 y B) ligante L2.

Por otro lado, en la Figura 29 se muestran los espectros de los ligantes **L3** y **L4**. En ellos se observan picos con valores que corresponden a los esperados para estos ligantes, así en la figura 29A se tiene un pico con un porcentaje de abundancia del 25% y una relación m/z de 296 que corresponde al ligante **L3**. Finalmente, en la figura 29B el pico ion molecular $[M]^+$ con una relación m/z de 298 y un porcentaje del 50% corresponde al compuesto **L4**. En cada uno de los espectros se encontraron otros picos para los cuales se proponen las estructuras mostradas en cada uno de los espectros, respectivamente (ver Figura 29A y 29B).

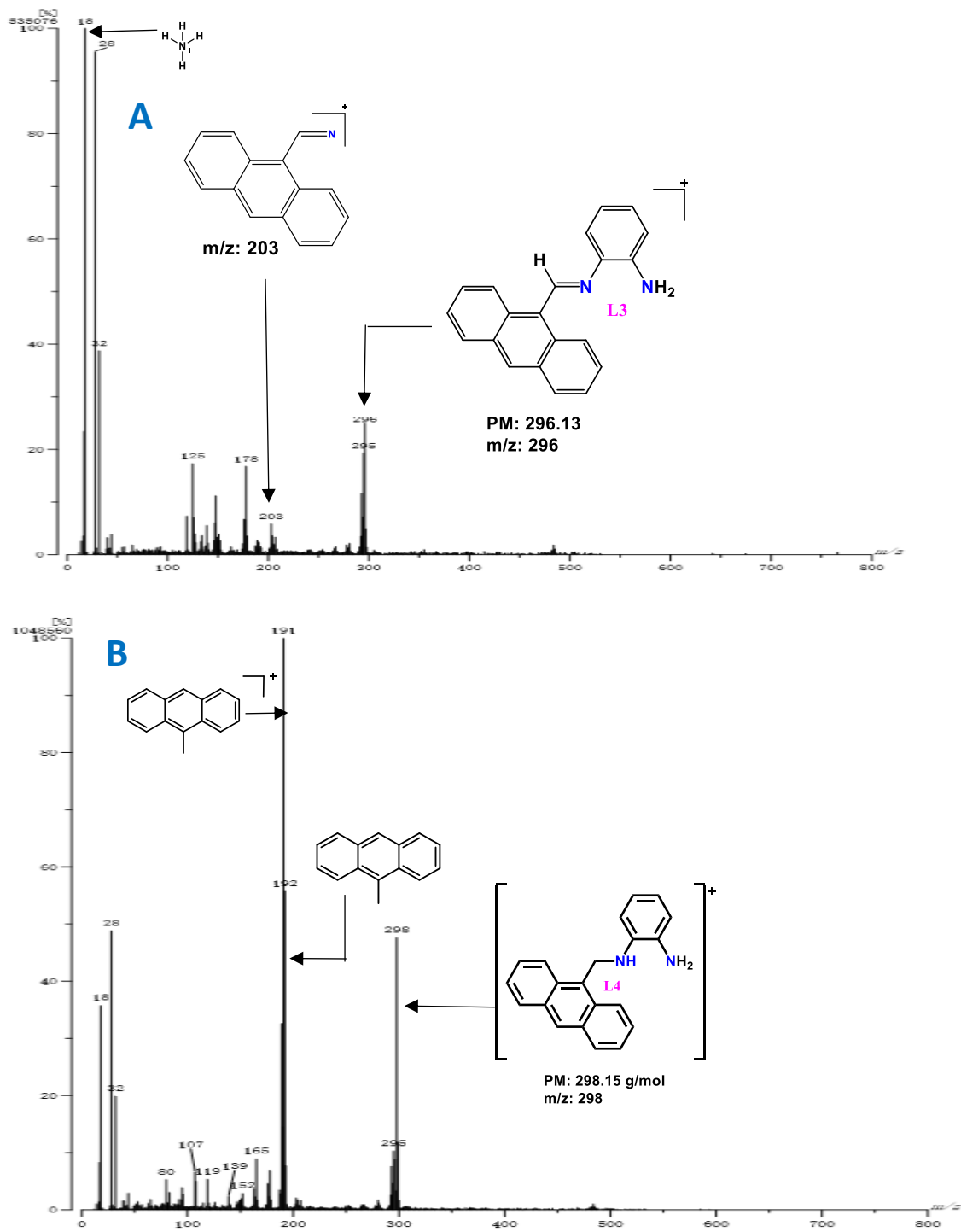


Figura 29. Espectros de masas por impacto electrónico de los ligandos L3 (A) y L4 (B).

5.1.2.2.- Espectroscopía Infrarroja

En esta sección se muestran los espectros de infrarrojo de los ligantes en estado sólido utilizando la técnica de KBr. En la Figura 30 se presenta una comparación entre los espectros de IR de los ligantes **L1** y **L2**. La banda de mayor interés en el espectro de **L1** (Figura 30A), es la que se encuentra en 1619 cm^{-1} y corresponde a la vibración de estiramiento del doble enlace C=N. Interesantemente, una banda similar se encuentra presente en el espectro de **L2**; esto no era de esperarse debido a que se pretendía la reducción de los 2 enlaces imínicos. Sin embargo, en este ligante también existen otras bandas en la zona donde aparecen las vibraciones características para los enlaces N-H, las cuales suelen ser de mediana intensidad y aparecen en el rango de $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$, observándose en el espectro de **L2** (Figura 30B) una banda débil a 3395 cm^{-1} , aunque no se aprecia adecuadamente debido a la presencia de humedad en la muestra. Esto indica que el espectro que corresponde al compuesto **L2** presenta tanto un grupo funcional de tipo imina como una amina sugiriendo que la reducción de los dobles enlaces de la molécula simétrica precursora solo se llevó a cabo sobre uno de los dobles enlaces. Para corroborar lo anterior, también es posible encontrar una banda débil en 1623 cm^{-1} correspondiente a una vibración de deformación por parte del grupo N-H (Figura 30B).

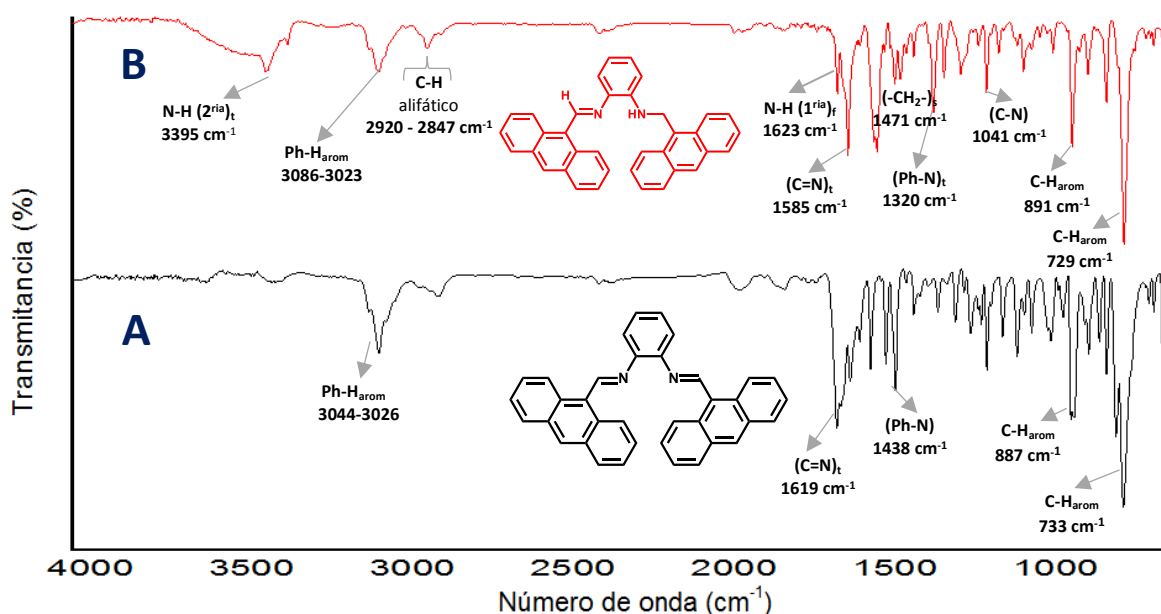


Figura 30. Espectros de infrarrojo en pastilla de KBr de los compuestos: A) **L1** y B) **L2**.

Por otro lado, en las frecuencias de 1250-1020 cm^{-1} encontramos una banda mediana para la vibración C-N, encontrándose en 1024 cm^{-1} para **L2** pero no para **L1**. El grupo metileno (-CH₂-) del ligante **L2** presentan dos tipos de vibraciones: una asimétrica y otra simétrica, que aparecen como un conjunto de bandas débiles que se encuentran, respectivamente, entre 2920 cm^{-1} y 2847 cm^{-1} y una banda en 1470 cm^{-1} asignada a la vibración de torsión del -CH₂-. A menores frecuencias, entre 1438 y 1320 cm^{-1} se encuentran dos bandas que se asignaron al estiramiento de los enlaces Ph-N de **L1** y **L2**, respectivamente. Finalmente, las vibraciones C-H del antraceno tienen la característica de presentarse como bandas de intensidad fuerte en un intervalo de 900-690 cm^{-1} , encontrando dos bandas con estas características en cada espectro; en **L1** se localizan en 887 cm^{-1} y 733 cm^{-1} , mientras que para el **L2** se encuentran en 891 cm^{-1} y 729 cm^{-1} .

Posteriormente, en la Figura 31 se muestran los espectros de infrarrojo de los ligantes **L3** y **L4**. En estos, se notan bandas características de cada uno de los compuestos. En el espectro de la Figura 31A se observa una banda en 1605 cm^{-1} , característica del estiramiento del doble enlace C=N presente en la molécula **L3**, mientras que en la figura 31B, para **L4**, dicha banda se encuentra ausente por la reducción del doble enlace en el compuesto **L3**. Otras bandas características son las del estiramiento del enlace N-H y se encuentran en frecuencias mayores a 3300 cm^{-1} . El compuesto **L3** presenta una sola banda en 3302 cm^{-1} asignada al NH₂; mientras que en el ligante **L4** hay dos bandas de estiramiento en 3365 y 3332 cm^{-1} por la presencia de una amina secundaria y otra primaria, respectivamente. Finalmente, en 1429 cm^{-1} , se observa una banda de flexión de hidrógenos alifáticos presente exclusivamente en el ligante **L4**, esto como resultado de la reducción del doble enlace C=N en el ligante **L3**.⁹⁷

⁹⁷ Segneanu, A. E.; Gozescu, I.; Dabici, A.; Sfirloaga, P.; Szabadai, Z. Organic compounds FT-IR spectroscopy. *Macro to nano spectroscopy* [online]. Uddin J, Ed.: InTech, Croacia, 2012; Capitulo 9, pp 159-162. <https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=zd2dDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA145&dq=study+of+organic+compounds+by+infrared+spectroscopy+in+solid+state&ots=3tVyg6Lsgt&sig=UBeCGTSFvMhq9ivfsjix-T23rLw#v=onepage&q=study%20of%20organic%20compounds%20by%20infrared%20spectroscopy%20in%20solid%20state&f=false> (visitado el 30 de noviembre de 2023).

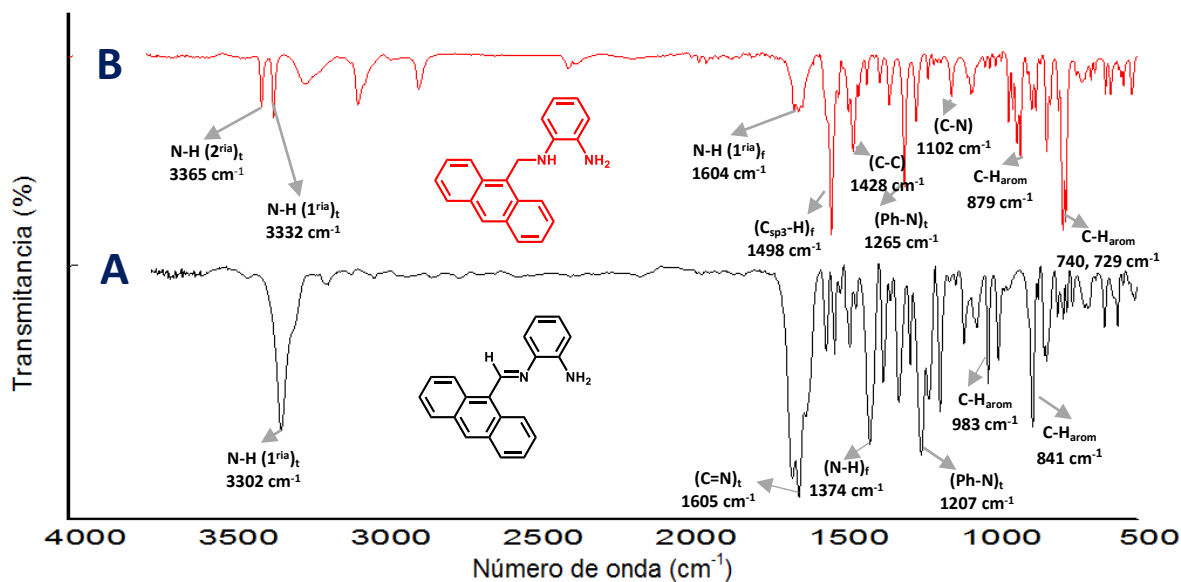


Figura 31 Espectros de infrarrojo en pastilla de KBr comparativos de los compuestos: A) L3 y B) L4.

También, se observan dos bandas intensas en 1265 y 1207 cm^{-1} asignadas al estiramiento del enlace Ph-N presentes en los compuestos **L3** y **L4**, respectivamente. Además de una banda medianamente intensa en 1102 cm^{-1} asignada al estiramiento del enlace C-N únicamente presente en el ligante **L4**. Finalmente, se presentan dos bandas de intensidad media y otra intensa en 879 cm^{-1} y 740 cm^{-1} para **L4** y 983 cm^{-1} y 841 cm^{-1} para **L3**. Éstas se asignan a las vibraciones fuera del plano de los enlaces C-H aromáticos del anillo policíclico.⁹⁸

5.1.2.3.1. RMN de ^1H y COSY

La asignación de las señales de los espectros fue con base en lo reportado teóricamente,⁹⁹ además de ser complementadas con el experimento bidimensional COSY (Espectroscopía de correlación H-H).

⁹⁸ Sandford, S. A.; Bernstein, M. P.; Materese, C. K. *Astrophys. J. Suppl. Ser.* **2013**, 205, 8.

⁹⁹ Lambert, J. B., Mazzola, E. P., & Ridge, C. D. *Nuclear magnetic resonance spectroscopy: an introduction to principles, applications, and experimental methods.* Wiley. **2019**, pp. 75-76. b) Jackman L. M.; Sternhell S. *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry.* Pergamon Press. **1969**, pp. 114-147.

En la Figura 32 se muestra el espectro de RMN de ^1H del ligante **L1**. Para este caso, dada la simetría de la molécula solo se observan acoplamientos de la mitad de ella.

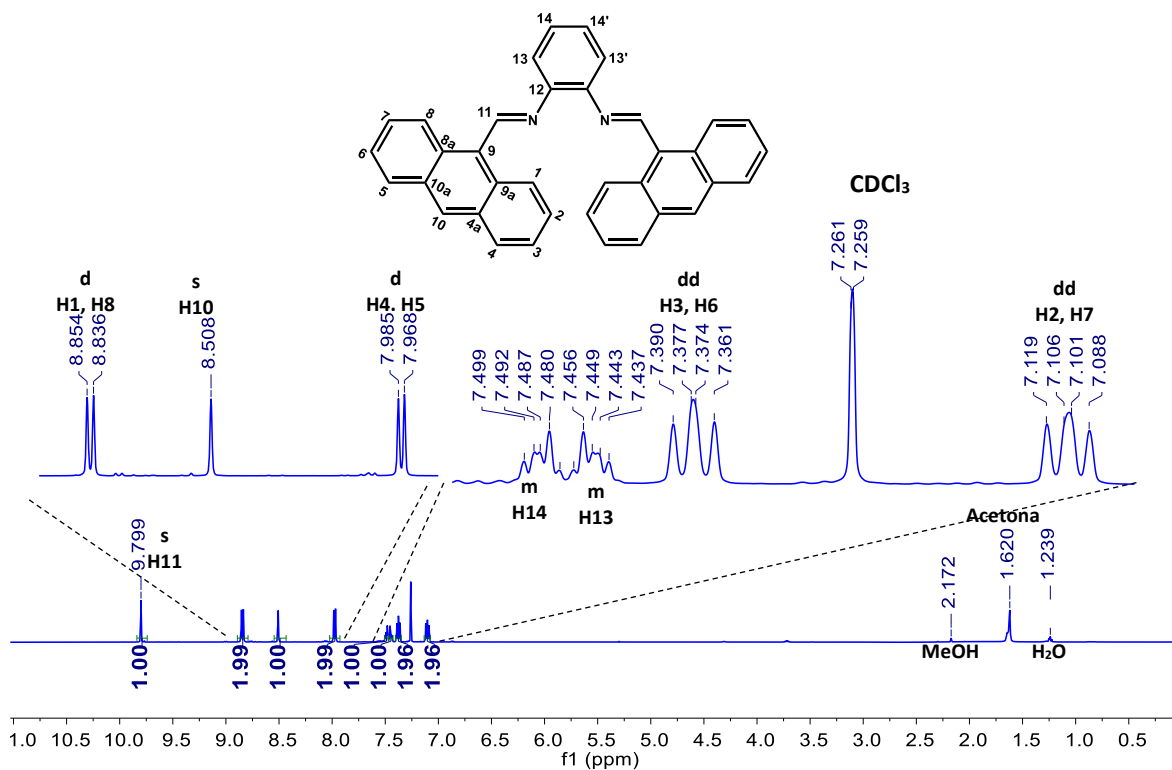


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **L1** en CDCl_3 a 500 MHz.

Como se advierte en el espectro, hay una señal simple (s) desplazada a altas frecuencias, en 9.79 ppm, ésta integra para un protón y se asignó al hidrógeno imínico (H11), este desplazamiento se atribuye a efectos resonante y a que se encuentra unido al carbono del grupo imínico y que, además no tiene hidrógenos vecinos para acoplarse. A menores frecuencias, entre 8.86 a 7 ppm se aprecian unos conjuntos de señales características de hidrógenos aromáticos pertenecientes al antraceno y al anillo aromático del puente del ligante. Entre estos conjuntos de señales, en 8.84 ppm, se encuentra una señal doble (d) que integra para dos protones y se asignó a los hidrógenos equivalentes 1 y 8 con una constante de acoplamiento de 8.5 Hz ($^3J_{\text{H4-H3}}$). Consecutivamente, en 8.50 ppm se encuentra una señal simple (s) que integra para un protón y se asignó al hidrógeno en la posición 10, ya que este tampoco acopla ningún otro protón vecino a tres enlaces. Por otro lado, en 7.97 ppm, se encuentra una señal doble (d) que integra para dos protones que se asignó para los hidrógenos

equivalentes 4 y 5 teniendo una constante de acoplamiento de 8.5 Hz (${}^3J_{H1-H2}$). Inmediatamente, entre 7.50 y 7.40 ppm se encuentran un par de señales múltiples (m) simétricas que integran para un protón cada una, este tipo de patrones de señales corresponden a los sistemas aromáticos de tipo AA'BB', donde los hidrógenos 14 y 13 son homotópicos con los hidrógenos 13' y 14', respectivamente, ya que son químicamente equivalentes debido a que pueden intercambiarse por una operación de simetría C_2 y un σ_v , además de ser magnéticamente equivalentes. Posteriormente, en 7.37 ppm se encuentra una señal doble de dobles (dd) que integra para dos protones y se asignó a los hidrógenos equivalentes 3 y 6 con una constante de acoplamiento de 8 Hz (${}^3J_{H2-H1}$) y 2.5 Hz (${}^3J_{H2-H3}$) y finalmente, a menores frecuencias en 7.10 ppm se observa otra señal doble de dobles (dd) que integra para dos protones, asignándose a los hidrógenos equivalentes 2 y 7 con una constante de acoplamiento de 9 Hz (${}^3J_{H3-H4}$) y 1.5 Hz (${}^3J_{H3-H2}$).

Por otro lado, en la Figura 33 se presenta el espectro COSY del ligante **L1**. En el análisis del espectro, las correlaciones H-H de los protones aromáticos del antraceno se logran observar perfectamente. En él se observa las correlaciones entre los hidrógenos H1, H8 con los hidrógenos H2, H7, los cuales, a la vez se correlacionan con los hidrógenos H3, H6, y estos su vez correlacionan con los hidrógenos H4, H5 confirmando las asignaciones antes mostradas en el espectro de RMN de protón.

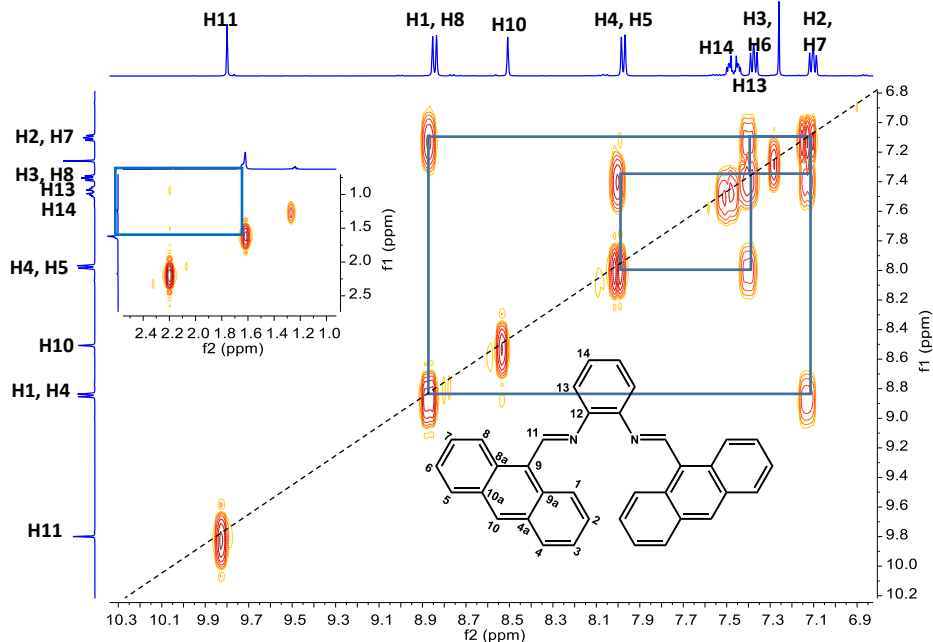


Figura 33. Espectro de RMN COSY del ligante **L1** en CDCl_3 .

Por otra parte, en la Figura 34 se tiene el espectro para el compuesto **L2**. En él se observan diversos conjuntos de señales que integra para 26 protones en total y que corresponden a una molécula no esperada que es descrita a continuación. En este espectro se observan tres señales simples (s), en 9.69, 5.30 y 5.28 ppm y que integran para 1, 1 y 2 protones, respectivamente. Dichas señales fueron asignadas a los hidrógenos H11, NH y H18, correspondientemente. Estas señales indican la presencia de un grupo imina (H11) al ser un hidrógeno aislado que no acopla con ningún otro, además de su desplazamiento a altas frecuencias, un grupo amina secundaria (NH) por su forma ancha y de baja intensidad que integra para un único protón, además de complementarse con los dos hidrógenos de la señal simple donde se infiere que corresponde al grupo metileno (H18) resultado de la reducción de únicamente uno de los dobles enlaces presentes en la molécula precursora **L1**.

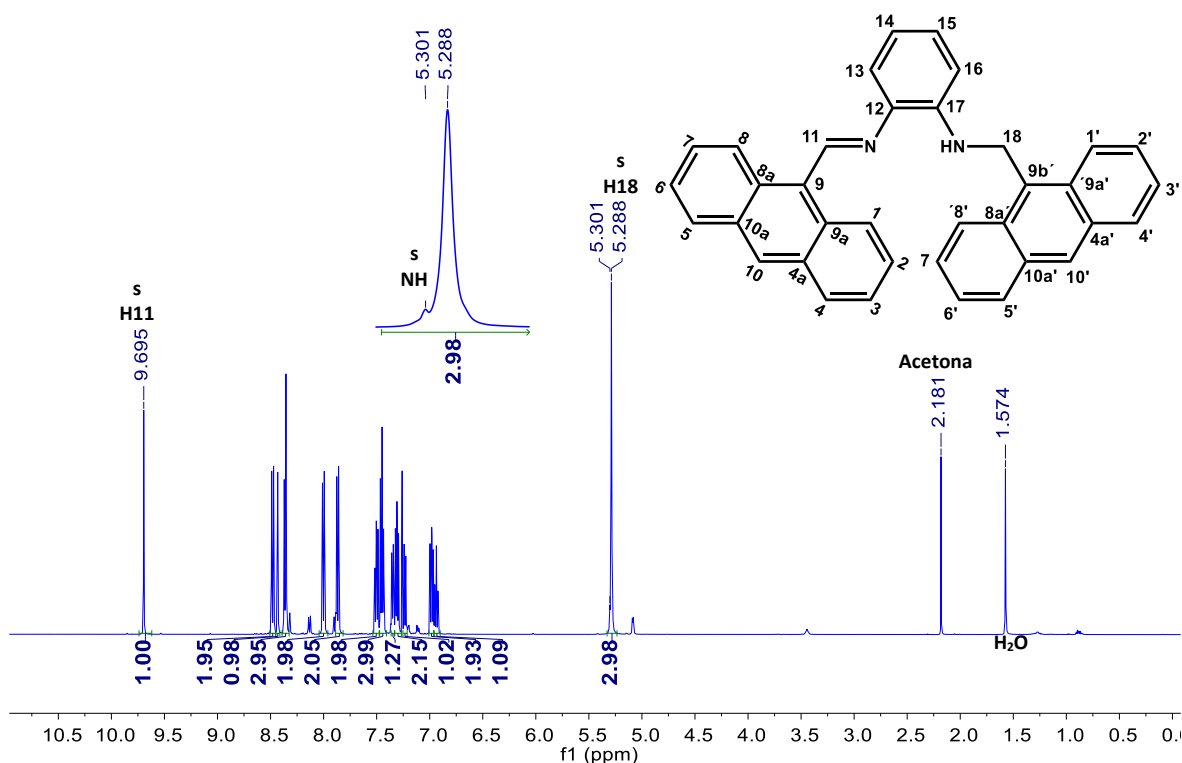


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H del compuesto L2 en CDCl_3 a 500 MHz.

En la Figura 35 se muestra una ampliación en la zona de hidrógenos aromáticos para una mejor descripción de las señales. En esta ampliación, a una frecuencia de 8.48 ppm se tiene una señal doble (d) que integra para dos protones, ésta se asignó a los hidrógenos H1 y H8 con una constante de acoplamiento 9 Hz ($^3J_{\text{H1-H2}}$); a menores frecuencias, en 8.43 ppm hay una señal simple (s) que integra para un protón, asignado al hidrógeno en la posición 10' del anillo policíclico de la amina, esta asignación está basada en el hecho de que al tener dos N con hibridación diferente, aquel con hibridación sp^3 genera un efecto de desprotección por efecto de resonancia sobre los hidrógenos 10' y 1'; a frecuencias de 8.36 ppm se tiene una señal doble (d) no simétrica que integra para tres protones, esto indica el traslape de dos señales correspondientes a dos hidrógenos no equivalentes que presentan un ambiente químico muy similar, esta señal fue asignada a los hidrógenos en las posiciones 1' y 8' con una constante de acoplamiento de 8 Hz ($^3J_{\text{H1'-H2'}}$) y dada la asimetría de la señal, se infiere que en la señal de 8.35 se encuentra traslapada la señal simple (s) correspondiente al hidrógeno en la posición 10 del policiclo de la imina. Por otra parte, a 8 y 7.87 ppm se encuentran dos señales dobles (d) que integran para dos protones asignados a los hidrógenos

en la posición 4' y 5' del policiclo de la amina con una constante de acoplamiento de 8.5 Hz ($^3J_{H4'-H3'}$) y a los hidrógenos 4 y 5 del policiclo de la imina con una constante de acoplamiento de 8 Hz ($^3J_{H4-H3}$), respectivamente.

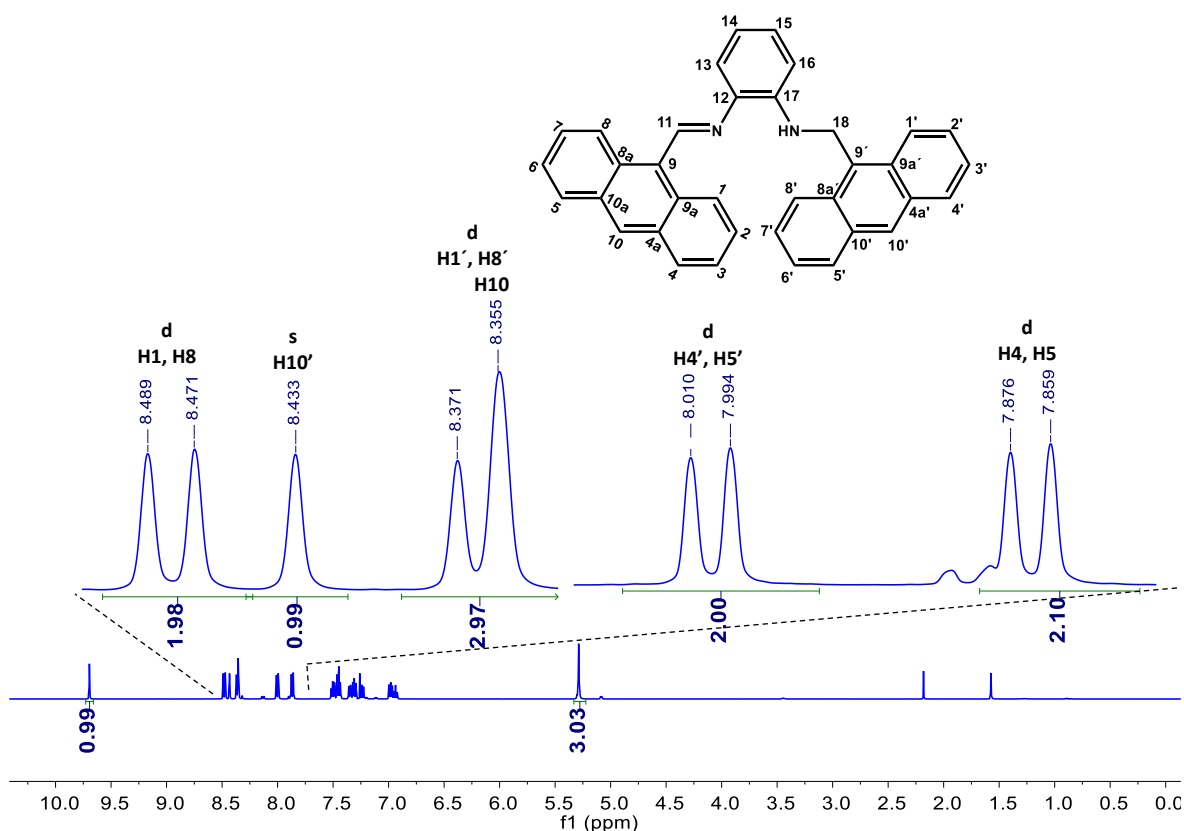


Figura 35. Expansión de la zona de hidrógenos aromáticos del espectro de RMN de ^1H del compuesto **L2** en CDCl_3 a 500 MHz.

Posteriormente en la Figura 36, a frecuencias de 7.50 ppm se encuentra un señal triple (t) que integra para dos protones que se asignó a los hidrógenos en la posición 2' y 7' con una constante de acoplamiento de 8.5 Hz ($^3J_{H2'-H1'}$) y otra señal triple (t) en 7.45 ppm que integra para tres protones, esto sugiere que la señal corresponde al traslape de las señales de dos hidrógenos químicamente diferentes pero con un ambiente magnético similar; por lo tanto, a sabiendas que es una señal traslapada, la señal en 7.46, 7.45 y 7.43 ppm se asignó a los hidrógenos en las posiciones 3' y 6' con una constante de acoplamiento de 8 Hz ($^3J_{H3'-H4'}$), estas señales corresponden a los hidrógenos del policiclo de la amina; así mismo la señal fue

asignada al protón 14 de la cadena espaciadora del ligante. Por otra parte, otra evidencia de que el ligante 1 se ha reducido parcialmente es la presencia de un conjunto de señales que se describen a continuación: una señal triple (t), doble (d), doble (d) y triple (t) en 7.45, 7.35, 7.23 y 6.94 ppm respectivamente. Cada una de ellas integra para un protón, a excepción de la señal triple (t) en 7.45 ppm descrita anteriormente. Estas señales se asignaron a los hidrógenos 15, 13, 16 y 14 así como sus constantes de acoplamiento de 8 Hz ($^3J_{H14-H13}$), 7.5 Hz ($^3J_{H16-H15}$), 8 Hz ($^3J_{H13-H14}$) y 8 Hz ($^3J_{H15-H16}$) correspondientemente, es decir que ha desaparecido el sistema simétrico AA'BB' que se observaba en **L1**. Finalmente, en 7.31 y 6.98 ppm se encuentran dos señales triples (t) que integran para dos protones, la primera asignada a los hidrógenos de las posiciones 3 y 6 con constante de acoplamiento de 7.5 Hz ($^3J_{H3-H4}$) y la segunda que se asignó a los protones 2 y 7 con constantes de acoplamiento 8 Hz ($^3J_{H2-H1}$) donde ambas señales pertenecen al anillo policíclico de la imina.

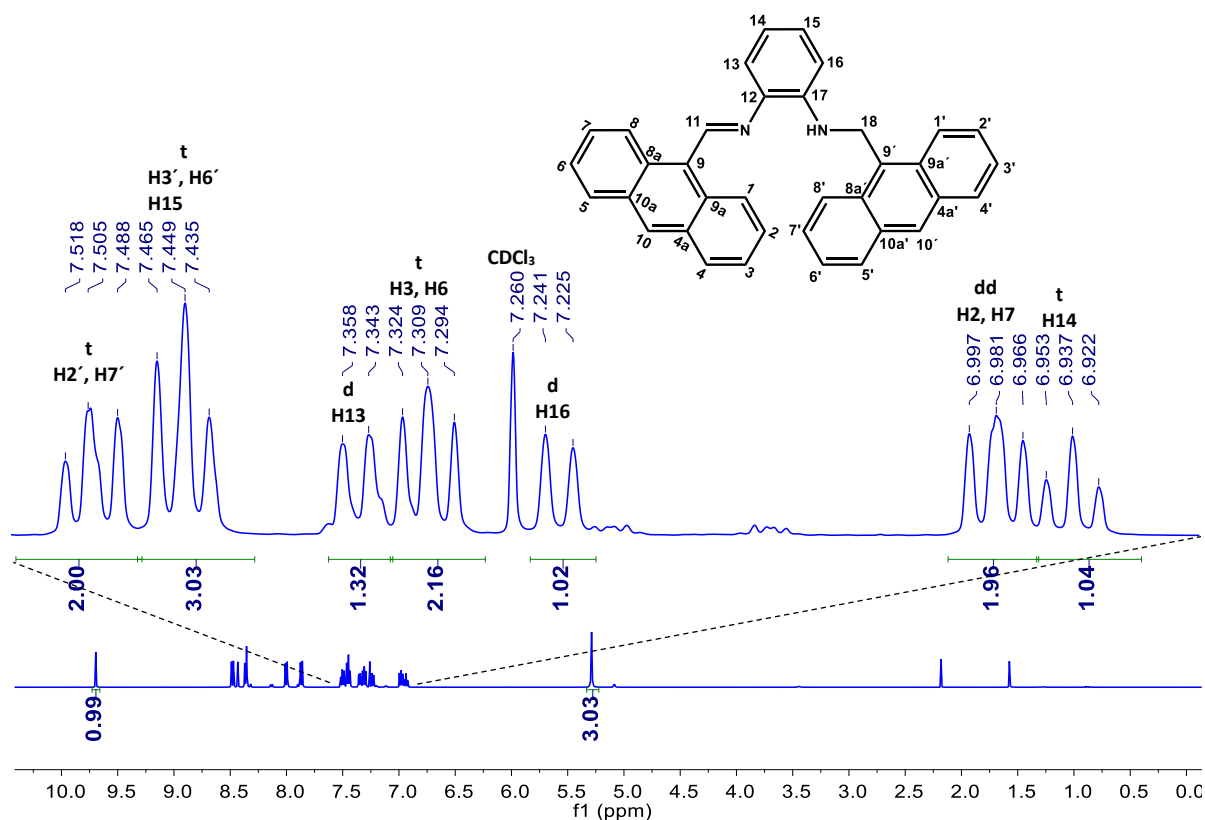


Figura 36. Expansión de la zona de hidrógenos aromáticos del espectro de RMN de ^1H del compuesto **L2** en CDCl_3 a 500 MHz.

Estas asignaciones fueron complementadas con el análisis COSY del ligante **L2** (Figura 37) donde se observa un vasto grupo de contornos de densidad electrónica que indican la presencia de varias correlaciones H-H. Como ya se dijo, en los desplazamientos químicos de 9.69, 5.30 y 5.29 ppm se tienen señales de multiplicidad simple asignadas a los hidrógenos 11, NH y 18, respectivamente quienes no exhiben correlaciones con protones vecinos, consistente con lo observado en el análisis de protón.

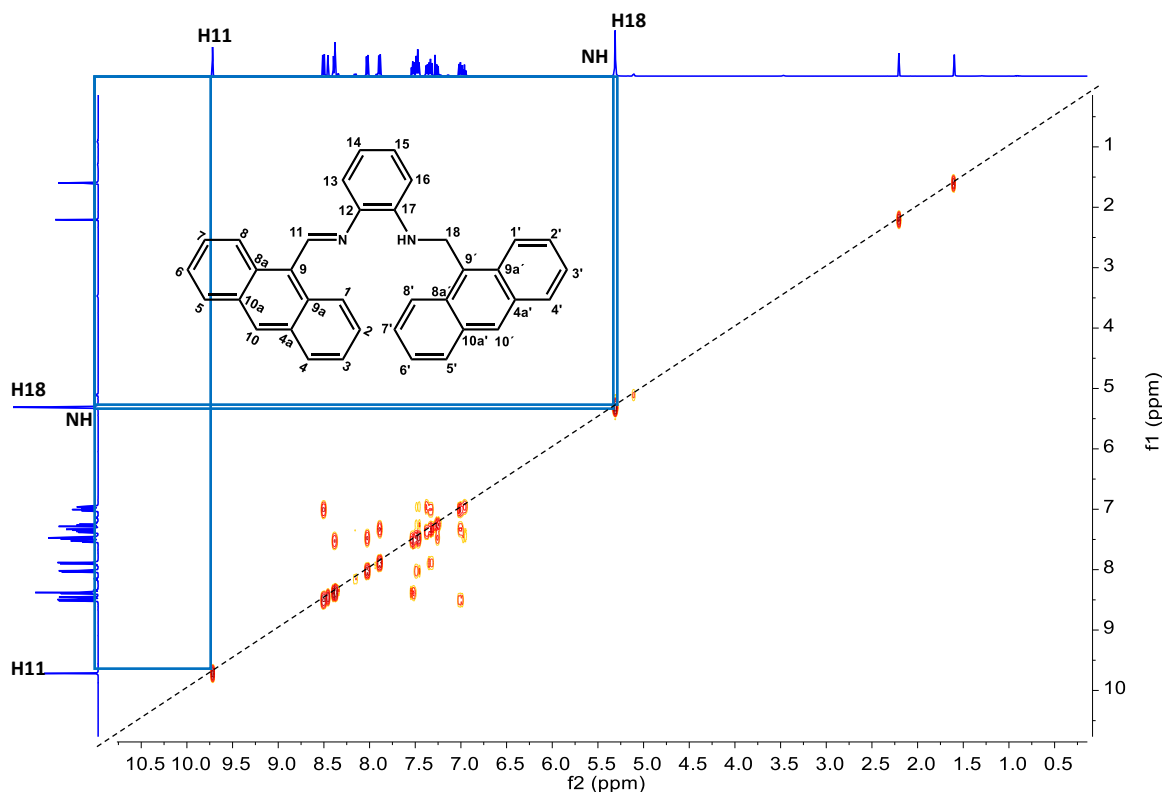


Figura 37. Espectro de RMN COSY del ligante 2 en CDCl_3 .

Posteriormente, en la Figura 38 se muestra una expansión del espectro de la zona de hidrógenos aromáticos en el que se puede observar la agrupación de los protones del antraceno, correspondientes a la imina donde se observan perfectamente las correlaciones entre los hidrógenos aromáticos H1-H2-H3-H4.

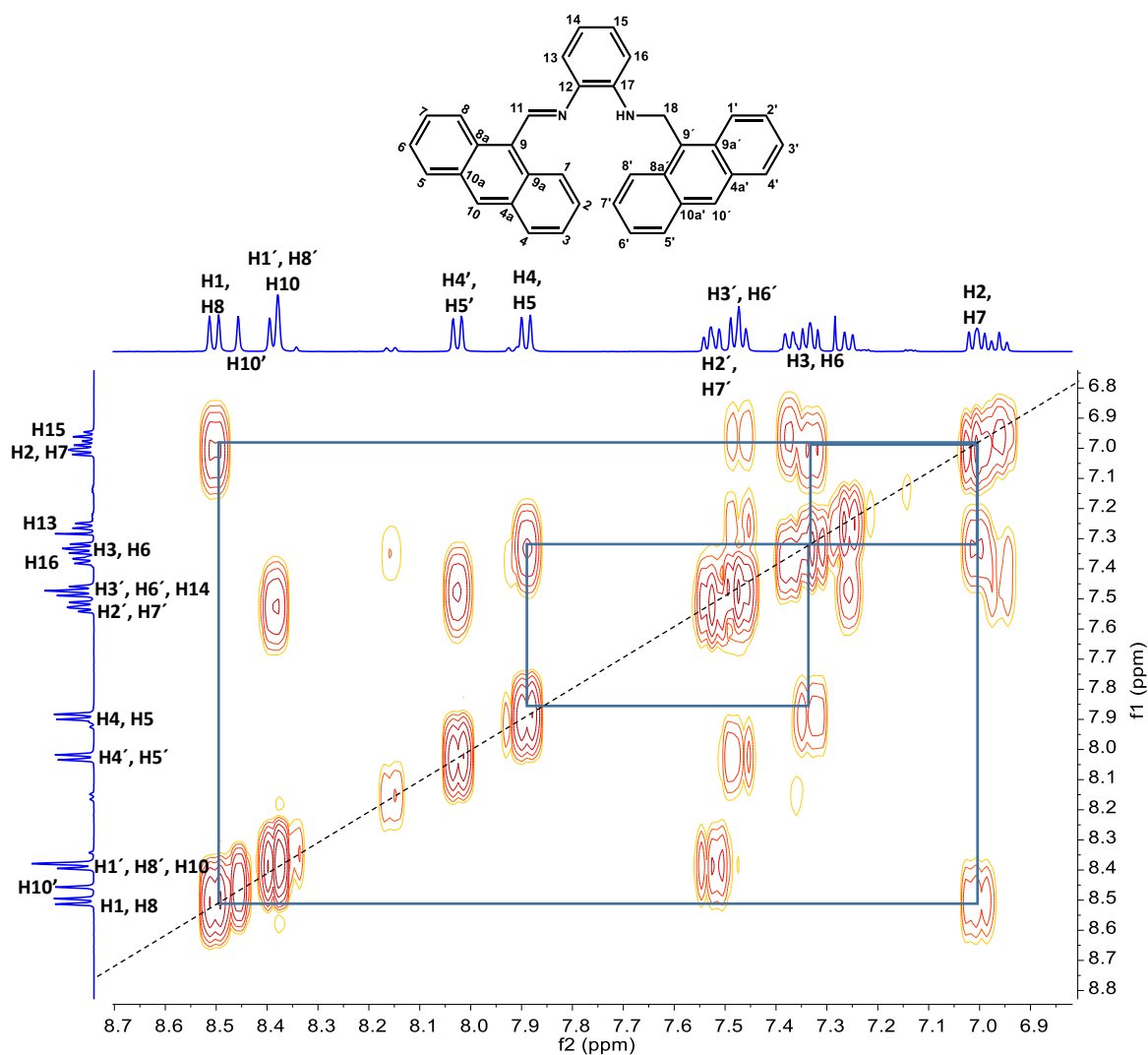


Figura 38. Zona de hidrógenos aromáticos del antraceniilo unido al grupo imina del ligante **2** en CDCl_3 .

De igual manera, en la Figura 39 se observan las correlaciones entre los hidrógenos aromáticos del antraceniilo unido al grupo amina $\text{H1}'\text{-H2}'\text{-H3}'\text{-H4}'$, permitiendo así distinguir cada uno de los hidrógenos de los policiclos del ligante asimétrico.

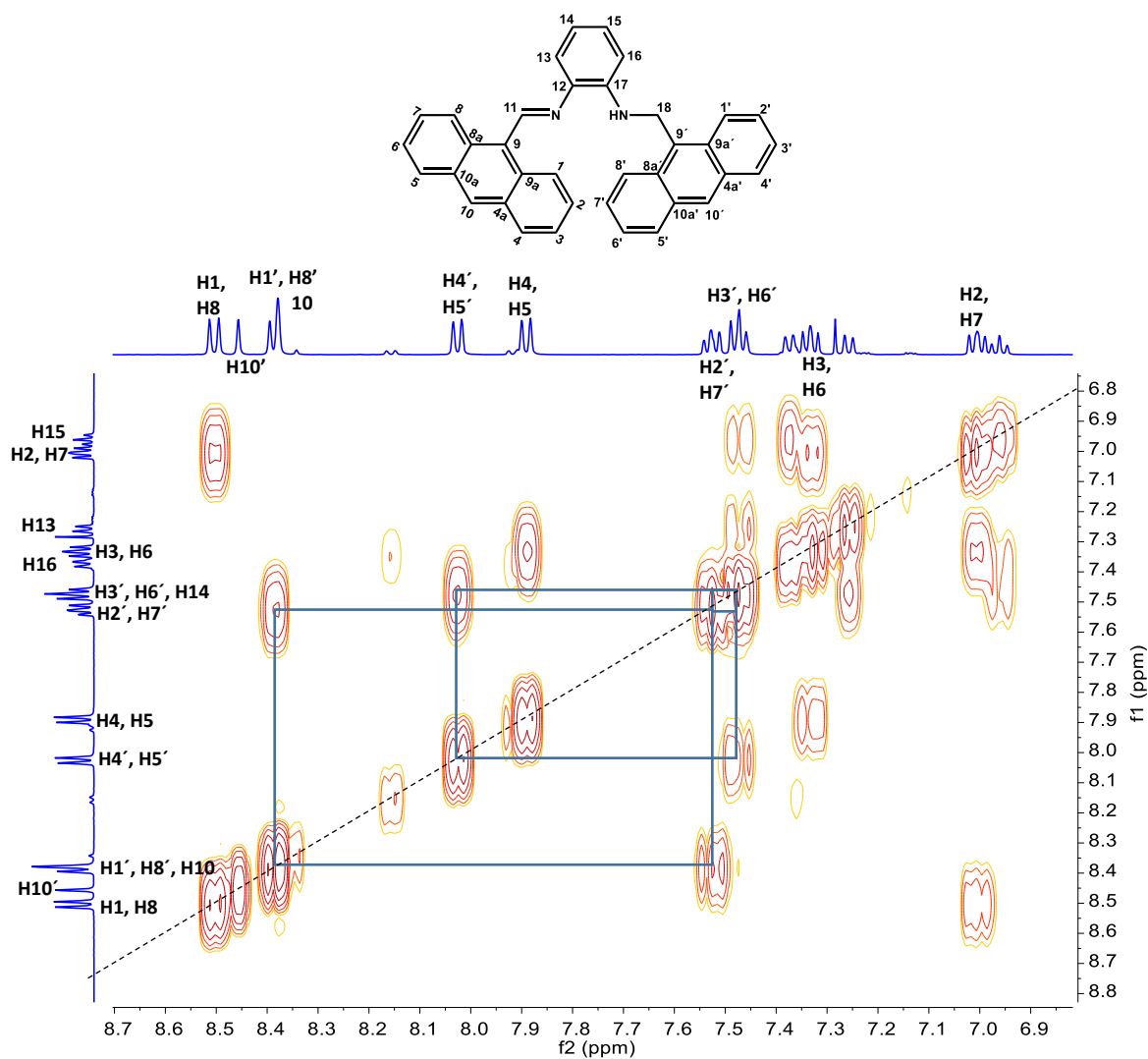


Figura 39. Zona de hidrógenos aromáticos del antraceniolo unido al grupo amina del ligante **L2** en CDCl₃.

Finalmente, en la Figura 40 observan las correlaciones de los hidrógenos aromáticos del puente del ligante **L2** (H13-H14-H15-H16). En él se pueden corroborar las asignaciones antes realizadas para este fragmento del ligante.

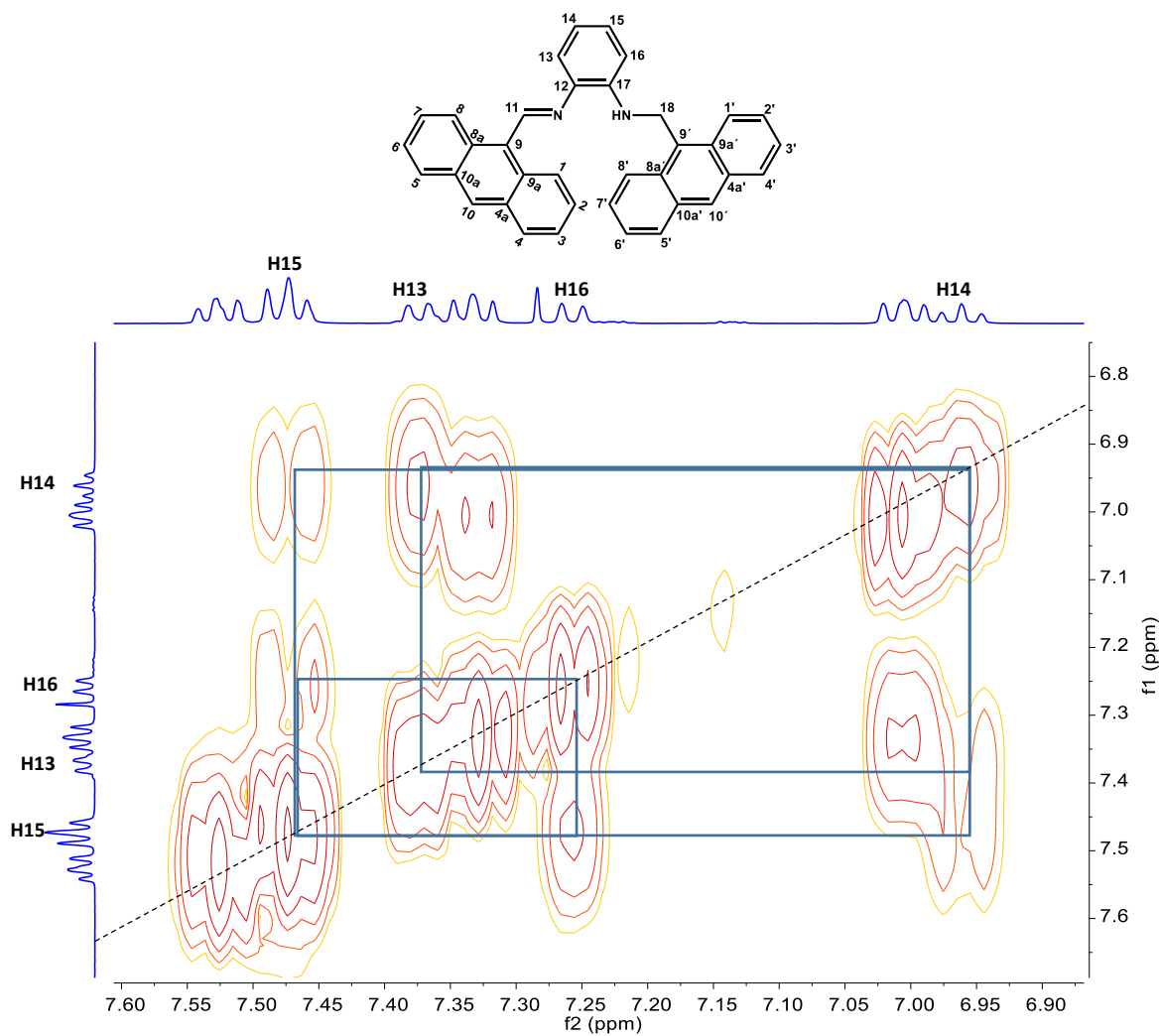


Figura 40. Zona de hidrógenos aromáticos del puente del ligante L2.

En la Figura 41 se tiene el espectro de RMN de ^1H del compuesto **L3**, en él se observan 10 señales diferentes que integran para 16 protones en total. Esto es consistente con el número de hidrógenos diferentes presentes en la molécula descritos a continuación.

A frecuencias altas, en 9.757 ppm se tiene una señal simple que integra para un protón asignada al hidrógeno H11, esto como resultado de la unión al carbono imínico, que por

efecto resonante entre el enlace doble C=N se genera una carga positiva sobre el C11 que trata de compensarla por efecto inductivo de los enlaces directos a él como el H11 haciendo que este se desplace a altas frecuencias. Por otro lado, entre 9 y 6.5 ppm se encuentran los hidrógenos aromáticos presentes en la molécula. Para los hidrógenos del policiclo se tiene una señal doble (d) en 8.77 ppm que integra para 2 protones, asignados a los hidrógenos H1 y H8 con una constante de acoplamiento de 8.5 Hz (${}^3J_{H1-H2}$). A menores frecuencias, en 8.55 ppm, una señal simple (s) que no acopla con ningún otro protón se asignó al H10. En 8.05 ppm se encuentra una señal doble (d) que integra para 2 protones, asignada a los hidrógenos 4 y 5 con una constante de acoplamiento de 8 Hz (${}^3J_{H4-H3}$). En 7.54 ppm, una señal triple (t) que integra para 2 protones, asignada a los hidrógenos 2 y 7 con una constante de acoplamiento de 8.5 Hz (${}^3J_{H2-H1}$) y 6.5 Hz (${}^3J_{H2-H3}$) y finalmente en 7.52 ppm una señal triple (t) que integra para 2 protones asignada a los hidrógenos H3 y H6 con una constante de acoplamiento de 8.5 Hz (${}^3J_{H3-H4}$) y 6.5 Hz (${}^3J_{H3-H2}$).

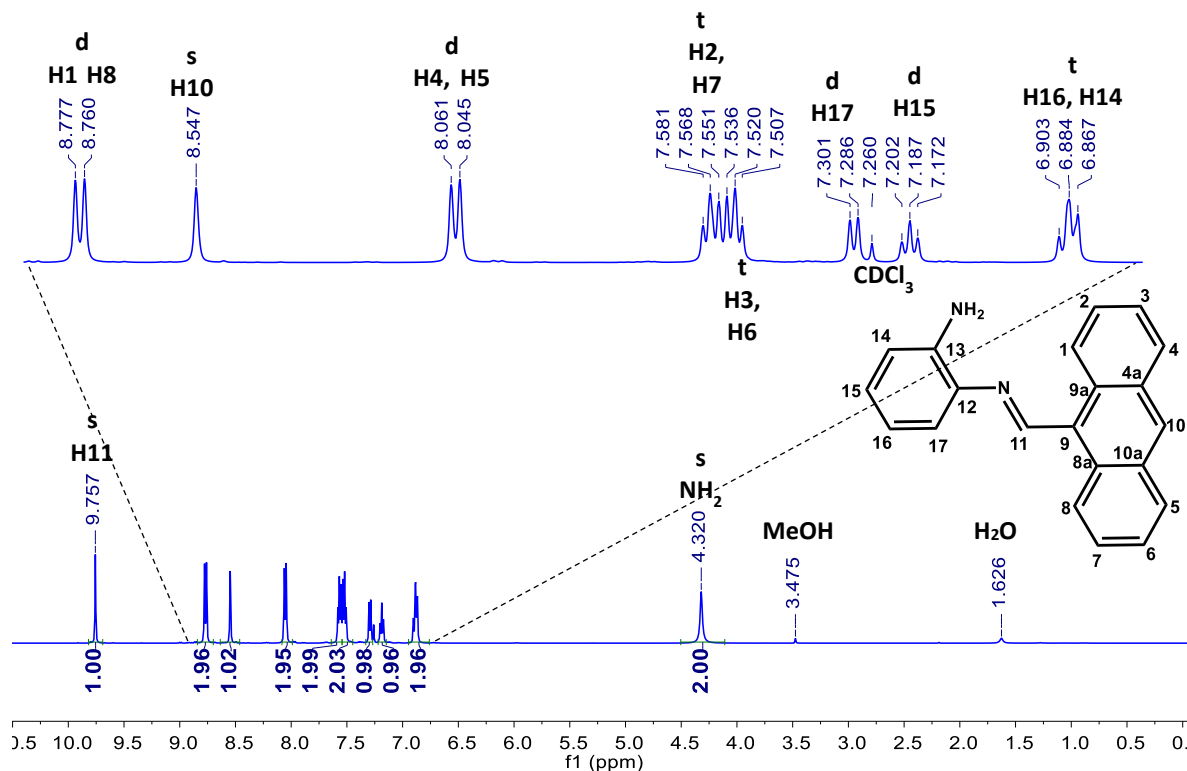


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H del ligante **L3** en CDCl_3 a 500 MHz.

Respecto a los hidrógenos del puente del ligante, se tiene en 7.29 ppm una señal doble (d) que integra para un protón y que se asignó al hidrógeno en la posición H17 con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz ($^3J_{\text{H14-H15}}$). En 7.19 ppm, una señal triple (t) que integra para un protón asignado al hidrógeno en la posición 15 con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz ($^3J_{\text{H16-H17}}$). En 6.88 ppm una señal triple (t) no simétrica que integra para dos protones, asignada a los hidrógenos en la posición 16 y 14 con una constante de acoplamiento de 9.5 Hz ($^3J_{\text{H15-H14}}$), y 8.5 Hz ($^3J_{\text{H17-H16}}$), esto como resultado de un ambiente químico casi idéntico, por lo que las señales se traslapan dando como resultado una señal. Finalmente, a bajas frecuencias de 4.32 ppm se observa una señal simple (s), intensa y ancha que integra para 2 protones, asignados al NH_2 presente en la molécula.

En la Figura 42 se ilustra el espectro COSY del ligante **L3**. En primera instancia se puede observar que el hidrógeno imínico en la posición 11, el hidrógeno en la posición 10 y el NH₂, no presentan acoplamiento H-H por lo que su multiplicidad es una señal simple como se indicó anteriormente.

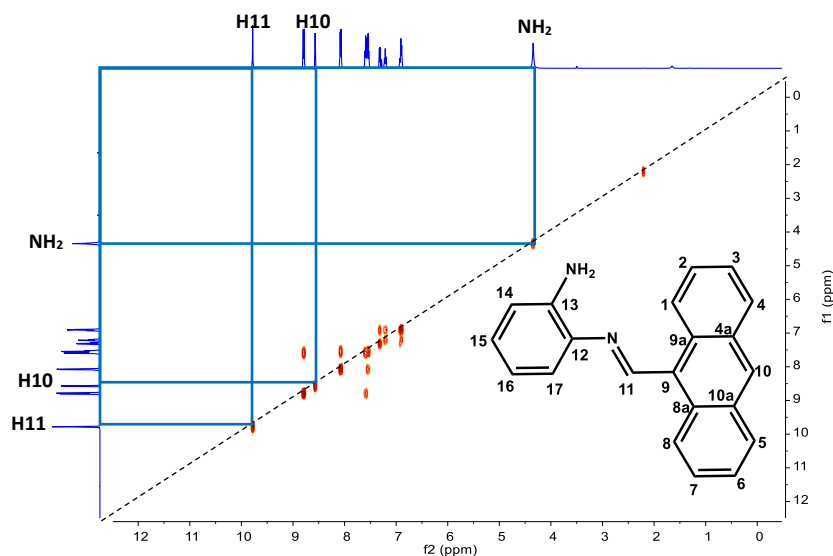


Figura 42. Espectro COSY del ligante **L3** en CDCl₃.

Por otra parte, en la Figura 43 se muestra una ampliación de la región de protones aromáticos en la que se observa que los hidrógenos del antraceno en la posición 1, 8 y 4, 5 se acoplan a la señal triple que fue asignada a los hidrógenos en la posición 2, 7 y 3, 6 respectivamente, mientras que para el anillo aromático que funge como puente en el ligante, el hidrógeno 16 se acopla al 17 y el 14 con el 15. Los acoplamiento entre protones 2,7 y 3, 6 se observan muy poco debido al poca diferencia en desplazamiento entre ambas señales.

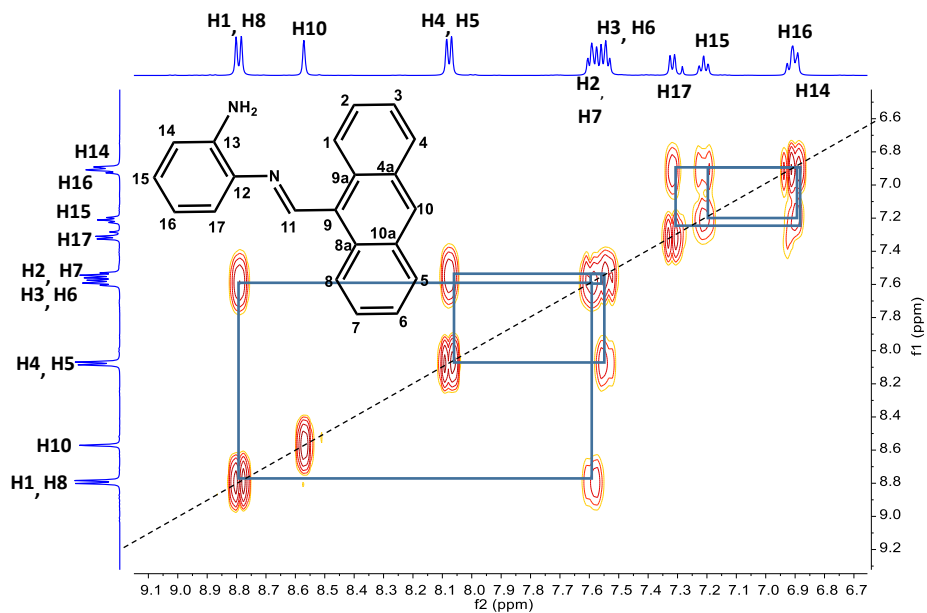


Figura 43. Expansión del espectro COSY del ligante **L4** en CDCl_3 .

Finalmente, en la Figura 44 se tiene el espectro de RMN de ^1H del ligante **L4** en el que se observan 11 señales diferentes que integran para 18 protones en total así como señales que indican la presencia de disolventes orgánicos y agua. Esto es consistente con el número de hidrógenos presentes en la molécula. Estos se describen a continuación.

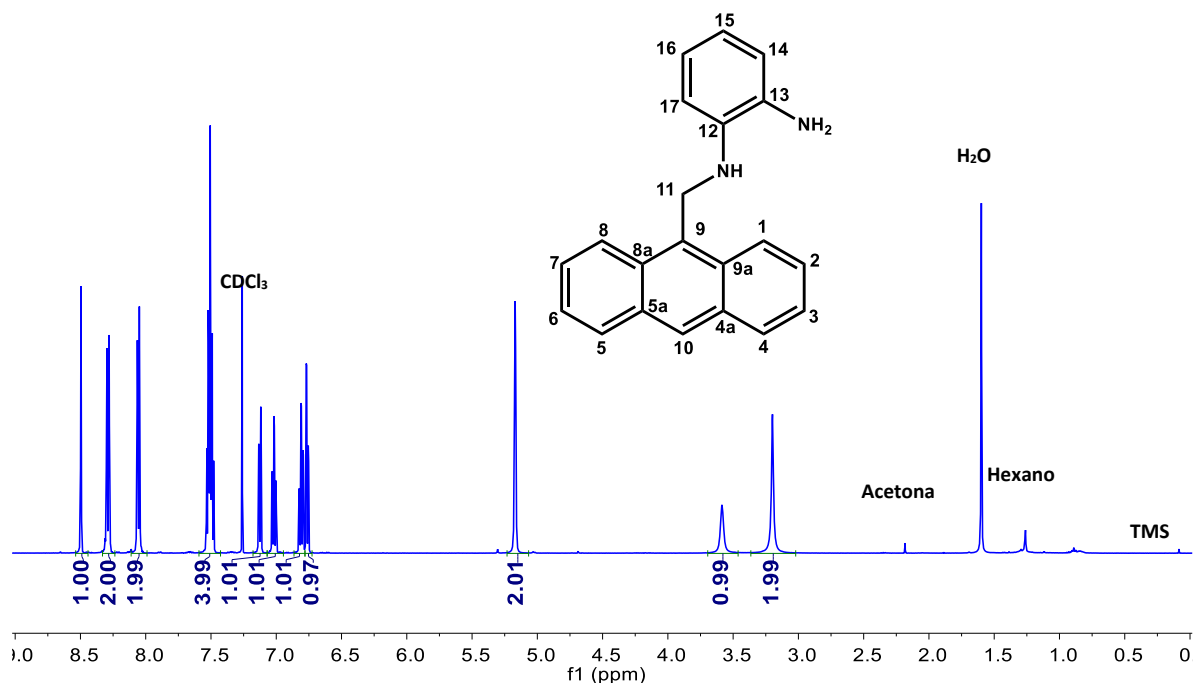


Figura 44. Espectro de RMN de ¹H del compuesto L4 en CDCl₃ a 500 MHz.

En la Figura 45, entre 9 y 6.5 ppm se encuentra un conjunto de señales que corresponden a los protones aromáticos del ligante. Una señal simple (s) en 8.50 ppm que integra para un protón asignado al hidrógeno en la posición 10. Por otro lado, en 8.29 ppm se tiene una señal doble de dobles (dd) que integra para dos protones asignados a los hidrógenos 1 y 8 con una constante de acoplamiento de 5.5 Hz (³J_{H1-H2}) y 1 Hz (⁵J_{H1-H3}); en 8.10 ppm aparece una señal doble de dobles (dd) que integra para dos protones asignada a los hidrógenos 4 y 5 con una constante de acoplamiento de 5.5 Hz (³J_{H4-H3}) y 2 Hz (⁵J_{H4-H2}). A continuación, se observa una señal aparentemente múltiple (m) en 7.50 ppm, no obstante al integrar para 4 protones se infiere que dicha señal es un conjunto de dos señales traslapadas con multiplicidad doble de doble de dobles (ddd), producto de un ambiente químico muy similar. Esta señal presentó constantes de acoplamiento de 7.5 Hz (³J_{H2-H3}), 6.5 Hz (³J_{H2-H1}) y 1.5 Hz (⁵J_{H2-H4}) y se asignó a los hidrógenos 2 y 7; mientras que la otra exhibió constantes

de acoplamiento de 8 Hz ($^3J_{H3-H2}$), 6.5 Hz ($^3J_{H4-H3}$) y 1.5 Hz ($^5J_{H3-H1}$) y se asignó a los hidrógenos 3 y 6. Para los hidrógenos aromáticos del puente del ligante se tiene un conjunto de 4 señales bien definidas como resultado de la asimetría de este anillo, de las cuales, en 7.13 ppm se tiene una señal doble de dobles (dd) que integra para un protón, asignado al hidrógeno 17 con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz ($^3J_{H14-H15}$) y 1 Hz ($^5J_{H14-H16}$); en 7.02 ppm, una señal triple de dobles (td) que integra para un protón, asignado al hidrógeno en la posición 16 con una constante de acoplamiento de 6 Hz ($^3J_{H15-H14}$), 6 Hz ($^3J_{H15-H16}$) y 1.5 Hz ($^5J_{H15-H17}$); en 6.81 ppm, una señal triple de dobles (td) que integra para un protón, asignado al hidrógeno en la posición 15 con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz ($^3J_{H16-H17}$), 6.5 Hz ($^3J_{H16-H15}$) y 1 Hz ($^5J_{H16-H14}$) y por último una señal doble de dobles (dd) en 6.76 ppm que integra para un protón asignado al hidrógeno en la posición 14 con una constante de acoplamiento de 6 Hz ($^3J_{H17-H16}$), y 1.5 Hz ($^5J_{H17-H15}$).

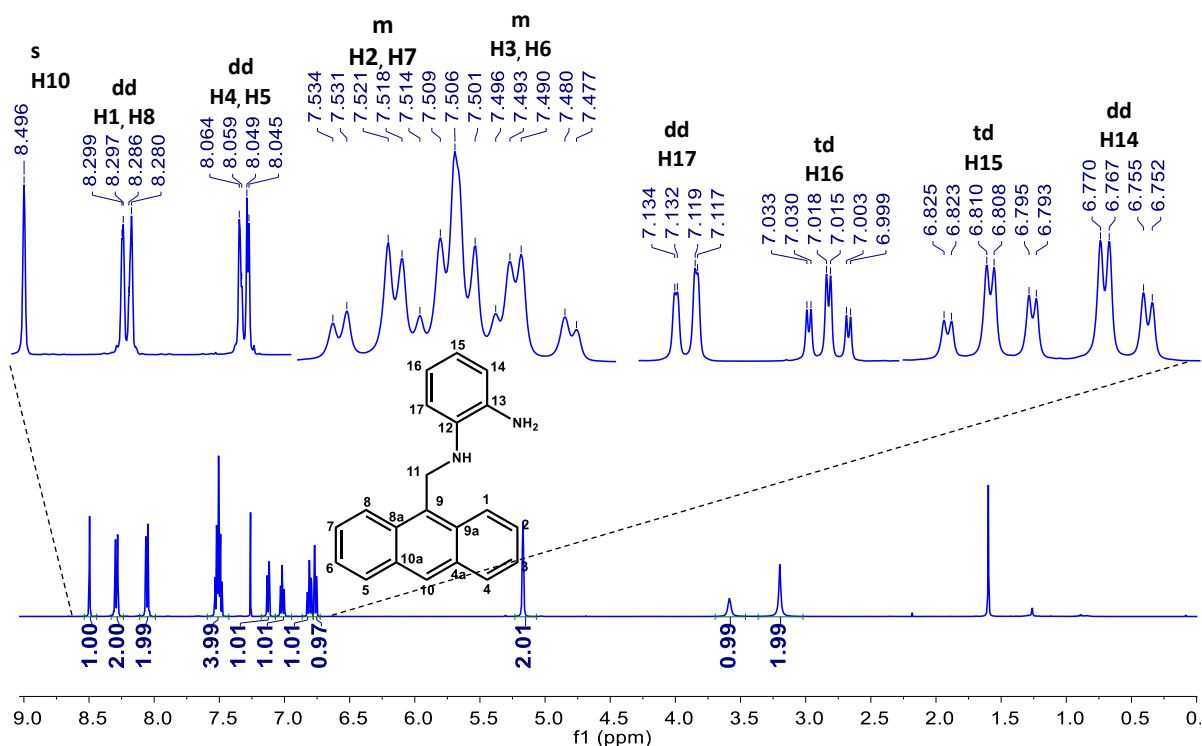


Figura 45. Ampliación del espectro de RMN de ^1H del compuesto **L4** en la región de protones aromáticos.

Por último, en la Figura 46 se presenta la zona de hidrógenos alifáticos, en él se observa una señal simple (s), fina e intensa en 5.17 ppm integrando para dos hidrógenos correspondientes al único $-\text{CH}_2-$ en la molécula; si bien no es un desplazamiento común para este tipo de hidrógenos, esto se le atribuye al efecto resonante del par electrónico libre del N de la amina secundaria hacia el anillo aromático disustituido generando una carga parcial positiva en el N, esto genera que el N busque compensar la ausencia de densidad retirándola por efecto inductivo negativo de los átomos vecinos, por lo que el CH_2 se ve afectado por el efecto inductivo positivo hacia el N haciendo que estos se desplacen a frecuencias relativamente altas para un $-\text{CH}_2-$. A menores frecuencias, en 3.59 ppm se observa una señal simple (s) y ancha que integra para un protón asignado al NH resultante de la reducción del enlace imínico del ligante 3 y finalmente una señal simple (s) y ancha en 3.20 ppm que integra para dos protones asignados al NH_2 presente en la molécula. Ahora, si bien las dos últimas señales corresponden a NH, la más desplazada hacia frecuencias altas es la de la amina secundaria causado por el mismo efecto que presenta el CH_2 antes mencionado, mientras que el NH_2 al ser una amina primaria, es un grupo menos activante que la amina secundaria, por lo que el par electrónico del N permanece sobre él sin generar cargas parciales positivas, dicho de otra forma el par electrónico genera un efecto apantallante sobre los protones del NH_2 haciendo que éstos no se desplacen hacia frecuencias altas.

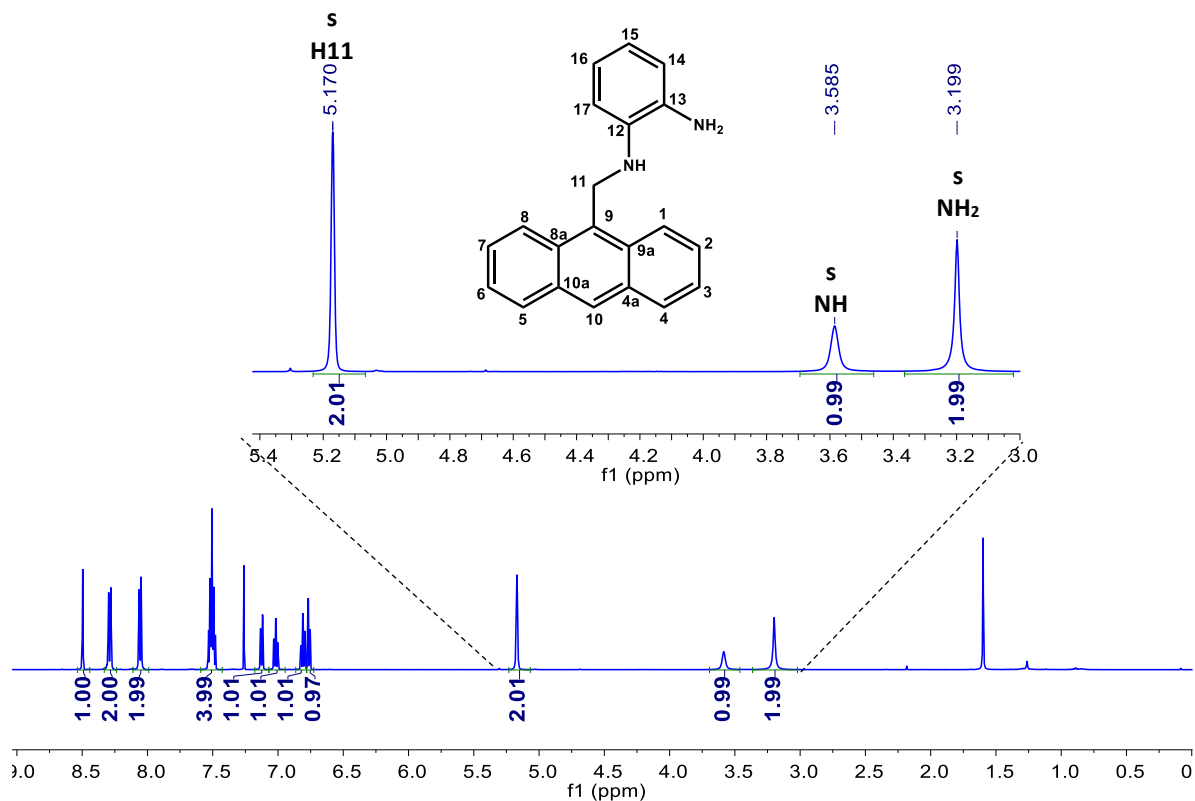


Figura 46. Ampliación del espectro de RMN de ^1H del ligante **L4** en la zona de hidrógenos alifáticos.

En la Figura 47 se presente el espectro COSY del ligante **L4**. En este se observa que entre las frecuencias 3 y 5.5 ppm existe un acoplamiento H-H entre los protones 11 y el NH de la amina secundaria. Esto resulta interesante ya que generalmente los acoplamientos a través de átomos diferentes de C no son muy comunes, además de que en el análisis de ^1H este acoplamiento no se observa, de ser así se tendrían señales desdobladas, es decir una señal doble para el -CH₂- y una señal triple para el NH.

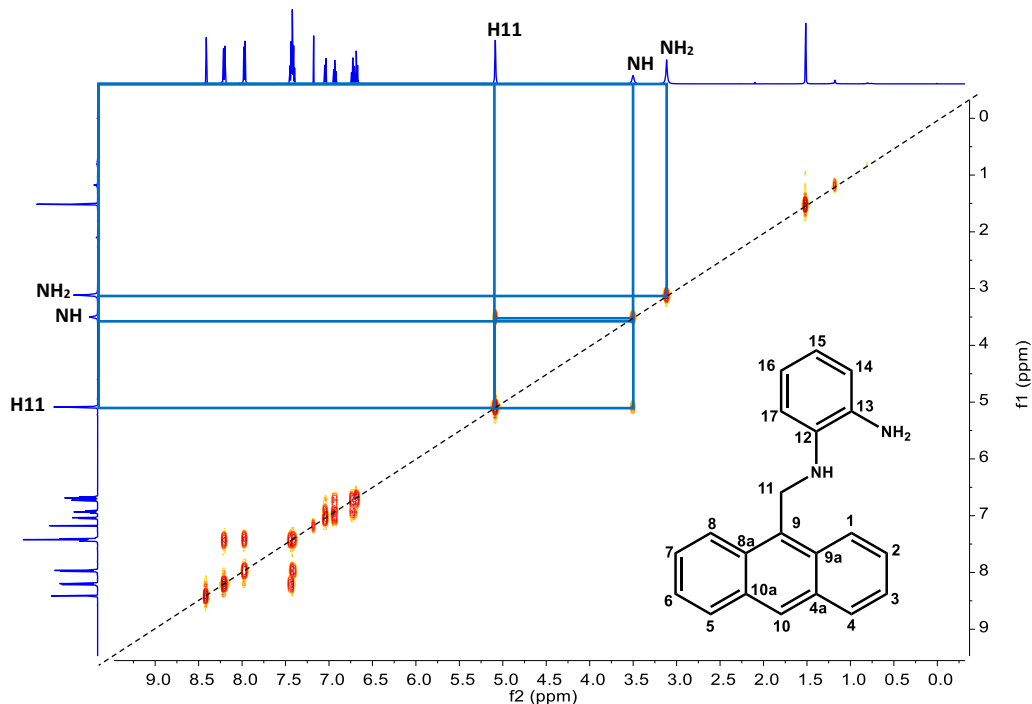


Figura 47. Espectro de RMN COSY del ligante **L4** en CDCl_3 .

Para realizar el análisis de los protones aromáticos, en la Figura 48 se tiene una expansión de dicha zona donde se observan los acoplamientos de la señal múltiple que bien parecía ser una señal única, sin embargo, como se mencionó anteriormente en el análisis del espectro de ^1H de **L4**, que por integración indicaba la presencia de dos señales traslapadas y en el análisis COSY se corrobora esto, ya que dicha señal en 7.50 ppm muestra dos núcleos acoplándose a los protones 1, 8 y 4, 5. Esto permite saber qué lado de la señal simétrica se está correlacionando a cada uno de los hidrógenos. Sin embargo, al igual que en el compuesto **L3**, debido a que no hay una diferencia entre los desplazamientos de los protones 2,7 y 3,6, la correlación entre ellos no se observa. Caso contrario a los protones aromáticos del anillo del puente del ligante, donde se observan cómo las cuatro señales de los protones están correlacionadas (14-15-16-17).

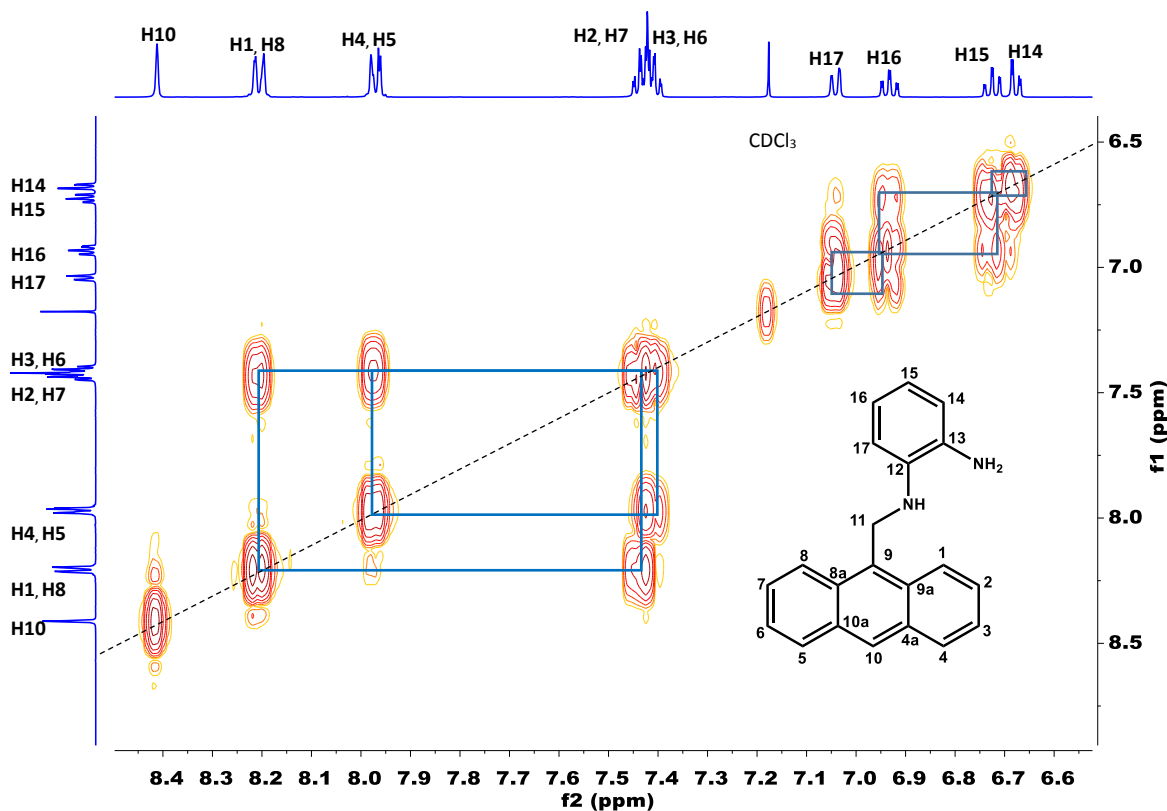


Figura 48. Expansión del espectro de RMN COSY del ligante L4 en CDCl₃.

5.1.2.3.2. RMN de ¹³C

Otro núcleo analizado fue el ¹³C en el que los análisis de cada uno de los ligantes y sus asignaciones se complementaron y corroboraron con análisis bidimensionales HSQC y HMBC (Apendice I, Figuras 92-95) como se muestran a continuación.

En el espectro del análisis por RMN de ¹³C en CDCl₃ del compuesto L1 (Figura 49) se observan 12 señales diferentes de carbonos, éstas concuerdan con el número de carbonos no equivalentes para la molécula, ya que se reducen por el aumento en la simetría. De todas ellas, podemos resaltar la presencia de la señal en 161.78 ppm asignada al carbono imínico, ya que dicho desplazamiento sería consecuencia del efecto resonante e inductivo hacia el átomo de nitrógeno, haciendo que este carbono quede desprotegido y sea el más desplazado a frecuencias altas, sin contar la señal del carbono de acetona residual. De las demás señales, las que se encuentran en 145.55, 127.59, 130.71, 131.30 ppm fueron asignadas a los carbonos

cuaternarios 12, 9, 9a y 4a, respectivamente. Los restantes se asignaron a los carbonos terciarios presentes en la molécula (Figura 49).

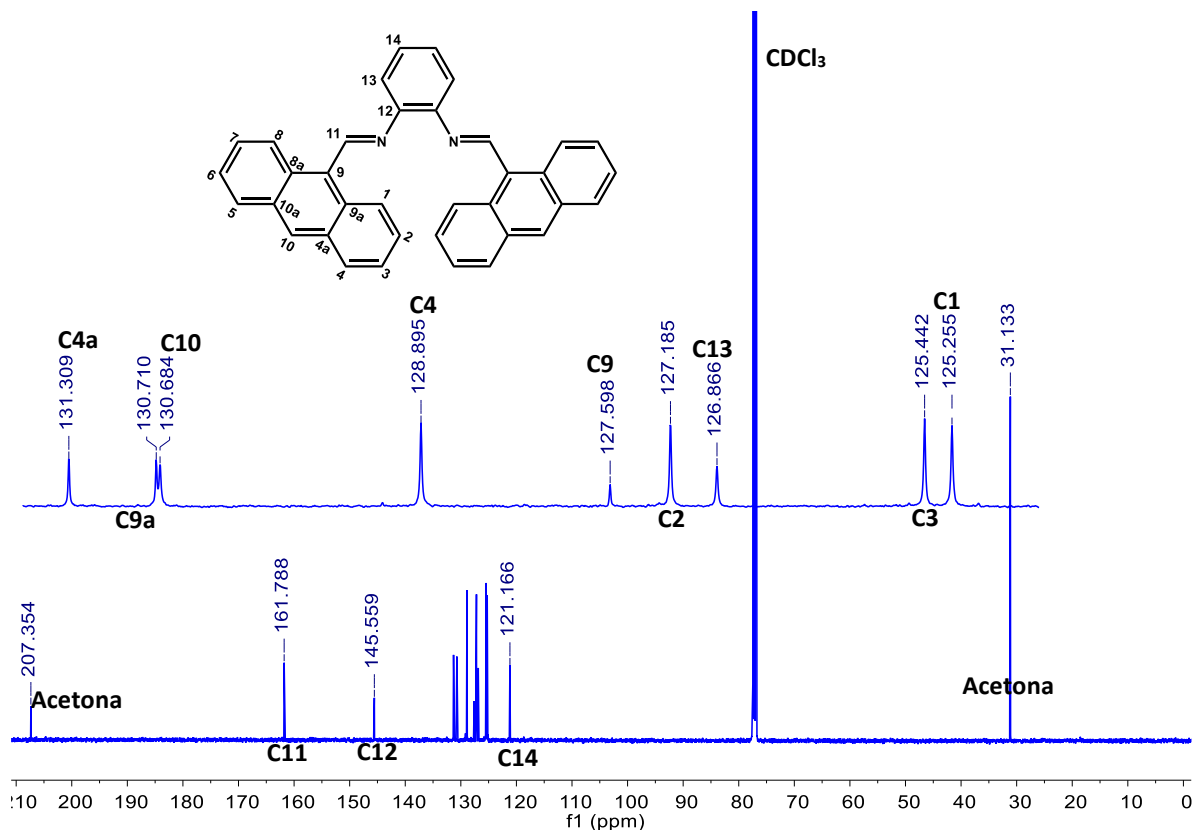


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **L1** en CDCl_3 a 125 MHz.

En la Figura 50 se muestra el espectro de ^{13}C del compuesto **L2**. En él se observa el rompimiento de la simetría presente en la molécula precursora, el ligante **L1**, ya que el número de señales de carbonos no equivalentes aumentó considerablemente de 12 señales en **L1** a 24 en **L2**. Lo anterior soporta la propuesta de que en **L2** se encuentra tanto un grupo imina como un grupo amina. En el espectro se nota que la señal correspondiente al carbono del grupo imínico se encuentra a altas frecuencias, en 155.70 ppm como consecuencia de los efectos inductivos y resonantes ya descritos antes; mientras que la señal de carbono correspondiente al grupo $-\text{CH}_2-$, resultado de la reducción de uno de los dos dobles enlaces imínicos del precursor **L1** se encuentra en frecuencias bajas, en 40.01 ppm. Las demás

señales corresponden tanto a carbonos cuaternarios y terciarios aromáticos presentes en la molécula y su asignación se presenta en la Figura 50.

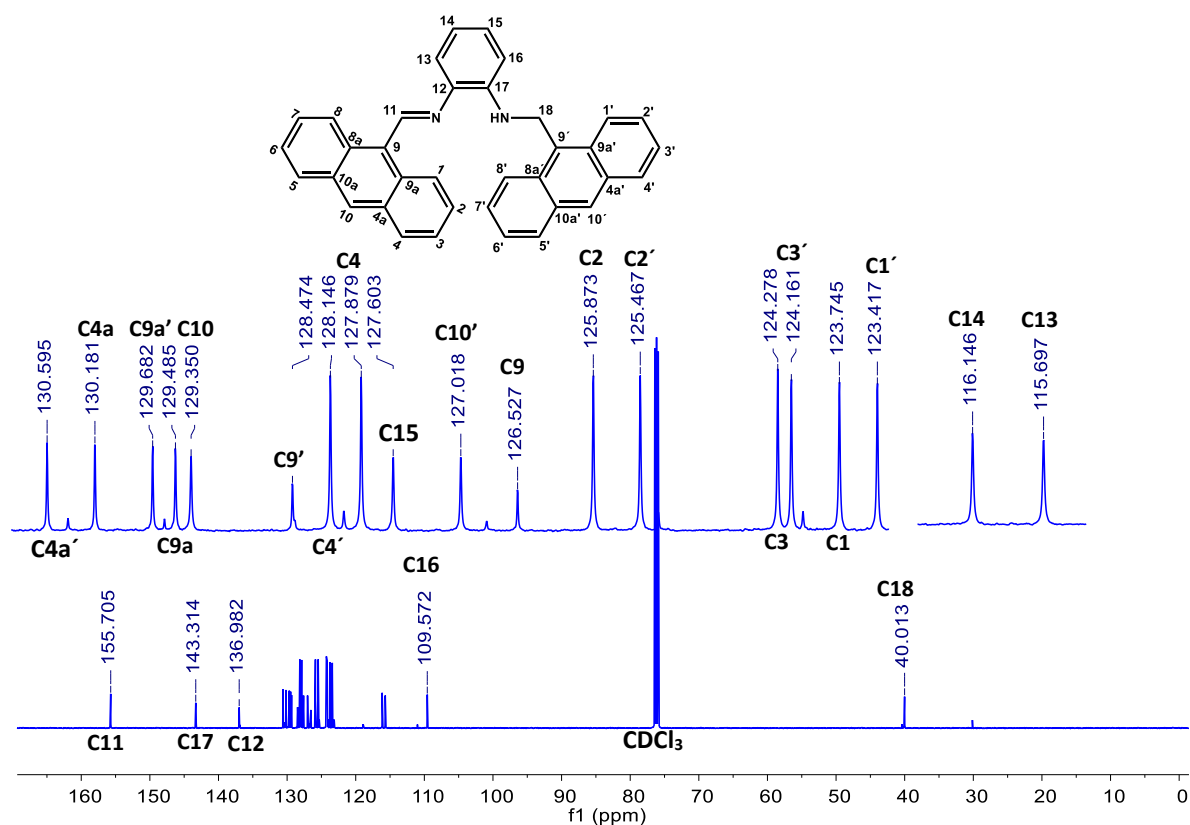


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **L2** en CDCl_3 a 125 MHz.

Para el ligante **L3**, su espectro se aprecia en la Figura 51, donde se puede ver que hay un total de 15 señales con un desplazamiento químico entre 110 y 160 ppm. Este total de señales corresponden al número de carbonos químicamente no equivalentes presentes en el ligante **L3**. En este conjunto de señales se puede remarcar la presencia del carbono de la imina en 157.042 ppm, ya que es la señal más desplazada a altas frecuencias como resultado de una hibridación sp^2 , estar unido a un átomo de nitrógeno y por efecto resonante entre el carbono y nitrógeno (C^+-N^-).

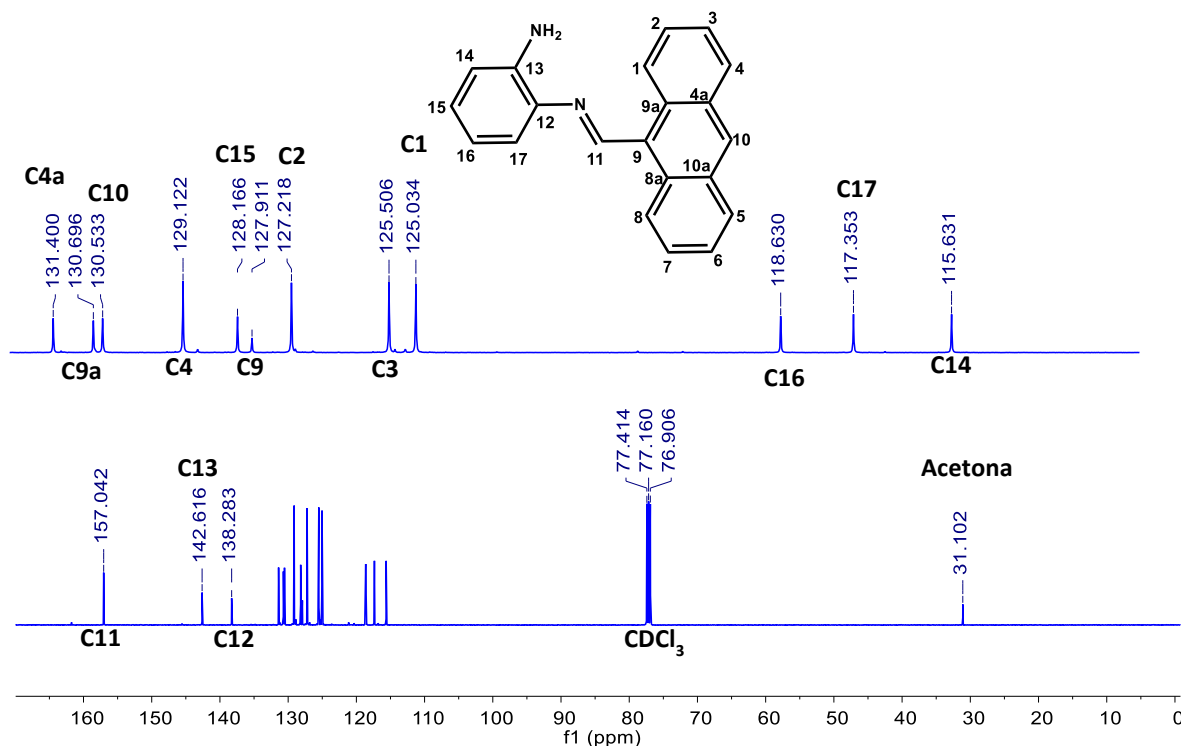


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **L3** en CDCl_3 a 125 MHz.

Por otro lado, a menores frecuencias en 142.51 y 138.28 ppm, se encuentran las señales de los carbonos 13 y 12, desplazamiento resultante de la unión directa a heteroátomos de N. En las frecuencias de 131.40, 139.69, 130.53, 129.12, 118.63, 127.91, 127.21, 125.50, 125.03, 128.16, 115.63 y 117.35 ppm se asignaron a los carbonos C4a, C9a, C10, C4, C16, C9, C2, C3, C1, C15, C14 y C17, respectivamente.

Finalmente, en la Figura 52 se ilustra el espectro para el ligante **L4**. En este se encuentran un total de 15 señales diferentes con un desplazamiento químico entre 40 y 140 ppm, acorde con el número de carbonos químicamente diferentes presentes en la molécula. De éstas, en el espectro se puede observar una señal en 41.050 ppm, esta señal es asignada al único carbono alifático presente en la molécula, C11, resultado de la reducción del enlace imínico en el compuesto **L3**. Por otro lado, a mayores frecuencias entre 138.10 y 134.36 ppm se encuentran las señales de los carbonos 12 y 13, desplazamiento resultante de la unión directa a heteroátomos de N. En las frecuencias de 131.59, 130.63, 129.82, 129.22, 127.97, 126.51, 125.25, 124.32, 120.81, 119.05, 116.40 y 111.48 ppm se asignaron a los carbonos

C9, C9a, C4a, C4, C10, C2, C3, C1, C16, C15, C14 y C17, respectivamente. El cambio más significativo respecto a su homólogo imínico (**L3**) fue la presencia del carbono a frecuencias menores en la zona de alifáticos, consistente con lo que se pretendía obtener.

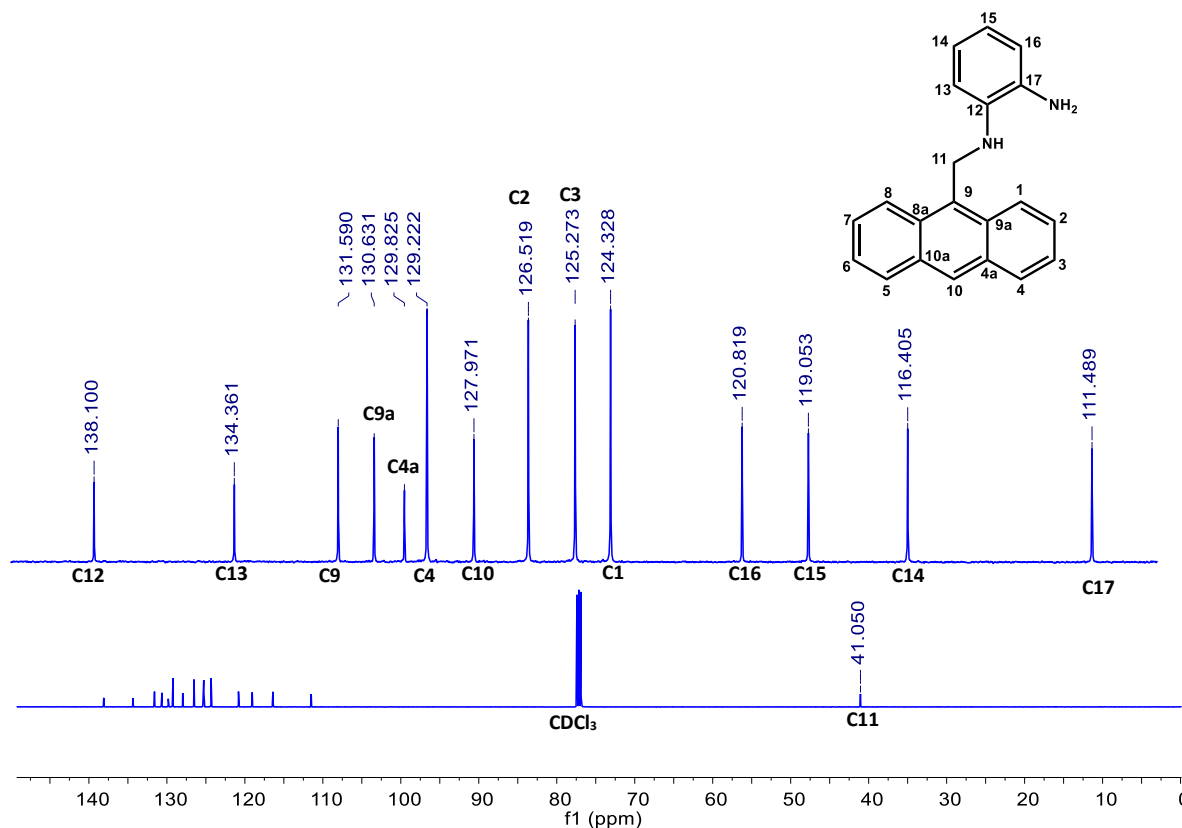
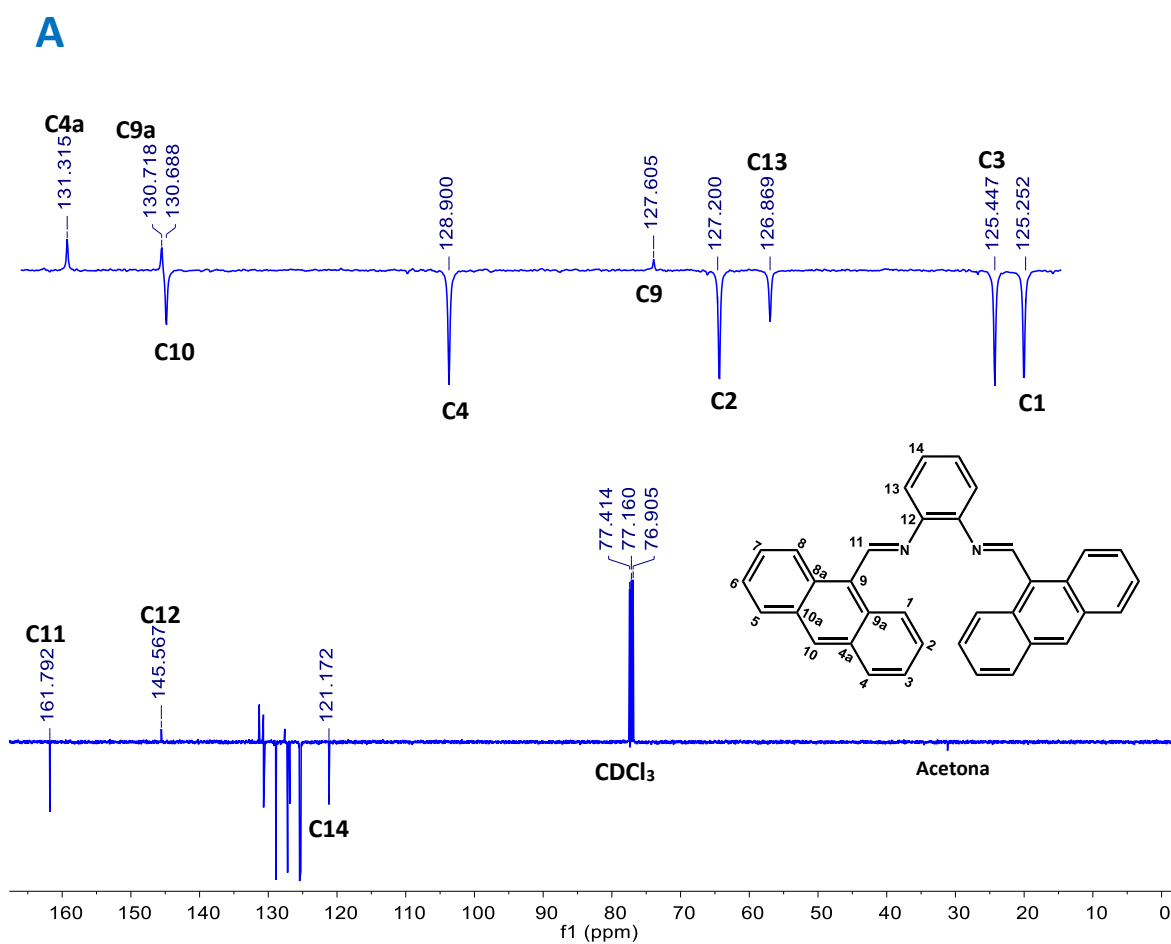


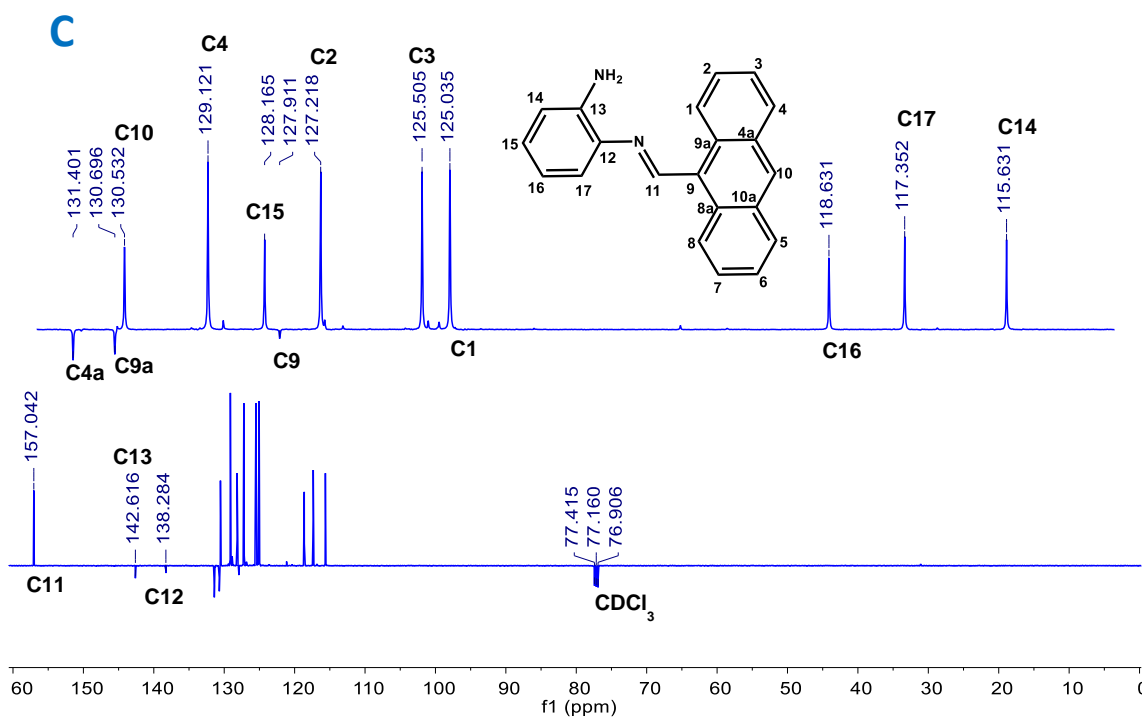
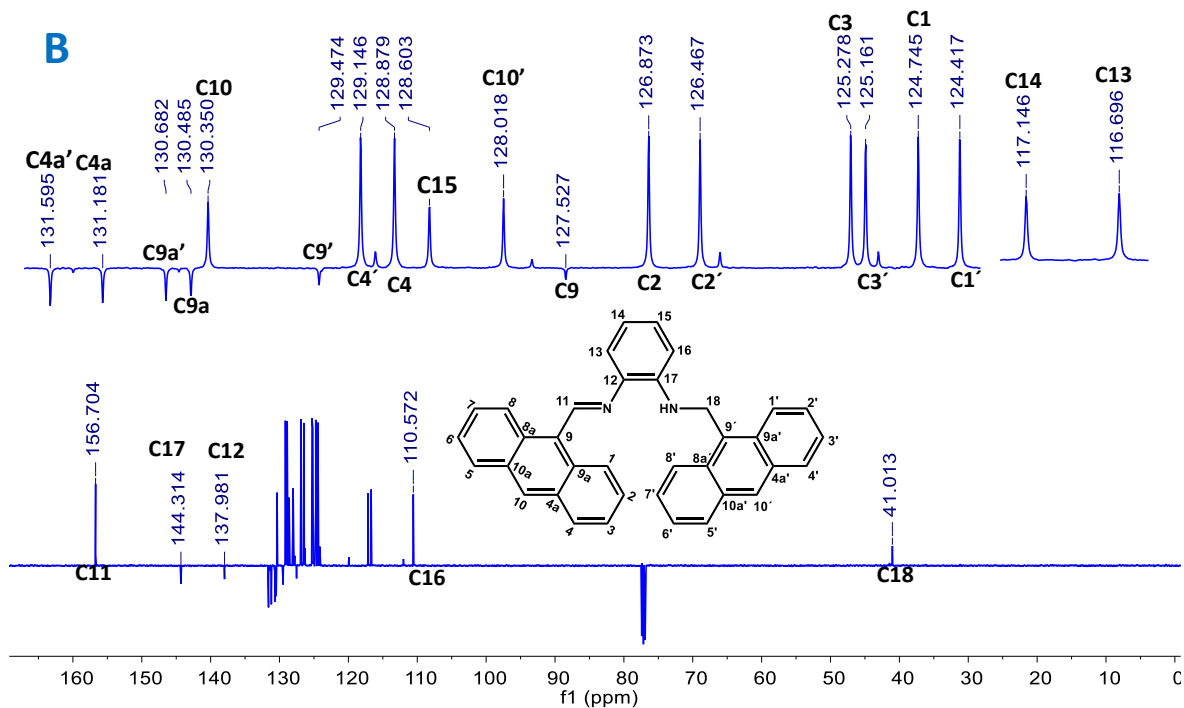
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **L4** en CDCl_3 a 125 MHz.

5.1.2.3.3 RMN de ^{13}C -DEPT-Q

Para complementar la asignación del núcleo ^{13}C , se realizó el experimento ^{13}C -DEPT-Q (Mejora de las Distorsiones por Transferencia de Polarización) a los ligandos **L1** al **L4** y sus espectros se observan en la Figura 53. Esto permite diferenciar carbonos primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios, ya que se obtienen en diferentes fases, entre las cuales, las señales de carbonos cuaternarios se encuentran en fase negativa mientras que los demás en la fase positiva facilitando las asignaciones.

En el espectro correspondiente a cada uno de los ligantes, se encontró que el número de señales para carbonos cuaternarios corresponde al esperado para cada una de las moléculas propuestas. La asignación de cada señal en los espectros indica que, debido al cambio de grupo funcional imina a amina o imina-amina presentes en la molécula afectan de manera considerable los desplazamientos de las señales de los compuestos, esto es consistente ya que en algunas moléculas predominan efectos electrónicos o de resonancia que afectan la protección de los carbonos cuaternarios.





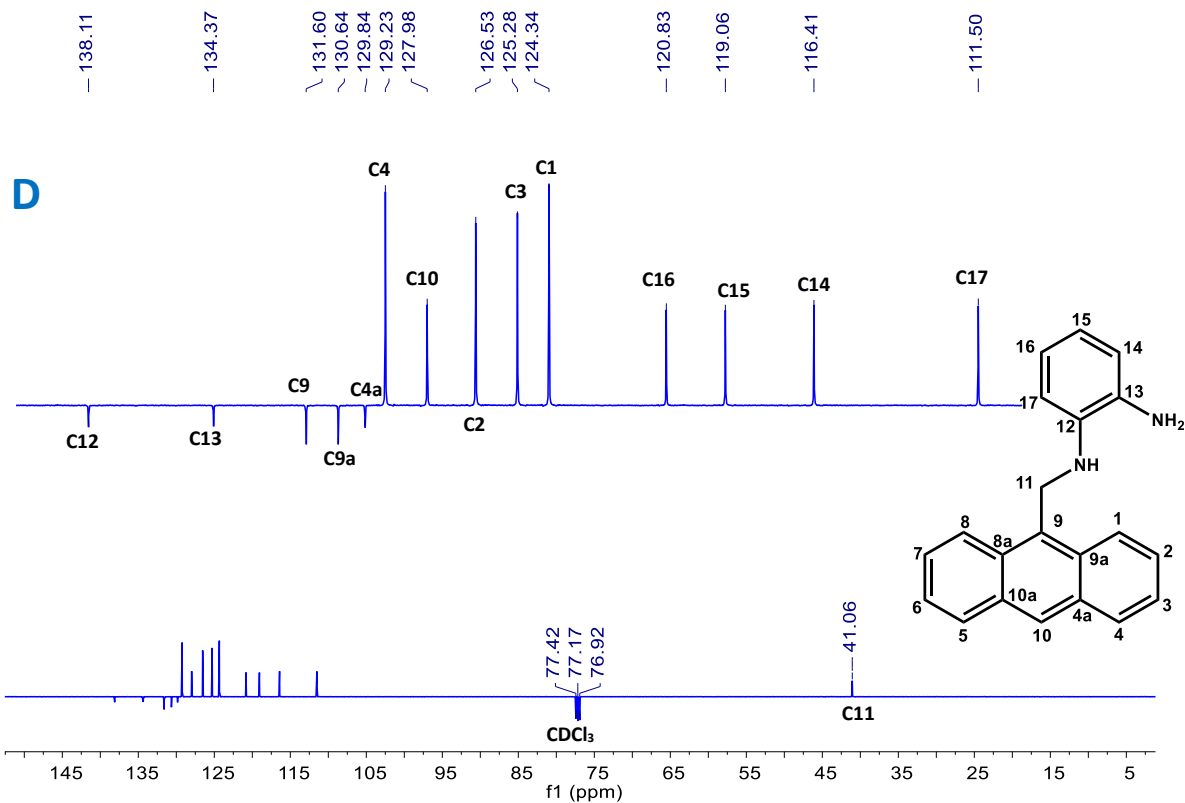


Figura 53. Espectro de RMN- ^{13}C DEPT-Q de los ligantes: A) L1, B) L2, C) L3 y D) L4.

5.1.2.3.4. Análisis HSQC

Se recurrió al experimento bidimensional HSQC (correlaciones H-C a un enlace) para para confirmar las asignaciones de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C que se realizaron anteriormente. En las Figuras 54-59 se reportan los espectros del análisis HSQC de todos los ligantes. En ellos se observó un total de 8, 16, 10 y 10 correlaciones C-H siendo consistentes con el número de enlaces C-H presentes en cada uno de los ligantes.

Para el ligante L1, el espectro de la Figura 54, se confirmó las asignaciones antes realizadas para los análisis de ^{13}C , para este caso fue sencillo dado que los hidrógenos y carbonos presentan desplazamientos bien definidos.

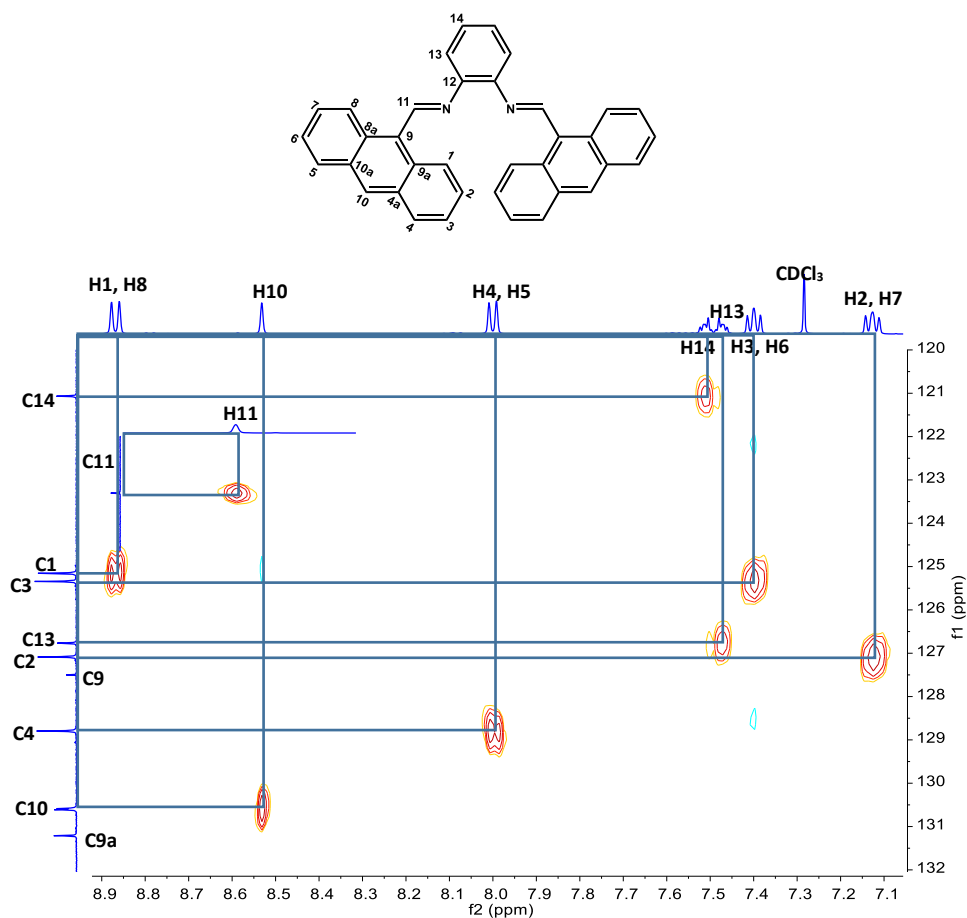


Figura 54. Espectro de RMN HSQC del ligante L1 en CDCl_3 .

Para el caso del ligante 2, el análisis HSQC fue de gran ayuda para la asignación correcta de los carbonos debido al aumento del número de señales como consecuencia de la pérdida de simetría en la molécula. En el espectro de la Figura 55 se observan las asignaciones de los carbonos 11 y 18 situados en lados opuestos del espectro debido a que al C11 pertenece al grupo imina $\text{C}=\text{N}$ (hibridación sp^2) que por efectos inductivos y de resonancia se encuentra a mayores frecuencias mientras que por otro lado el C18 se ubica a frecuencias menores como resultado de la reducción del doble enlace $\text{C}=\text{N}$ además del cambio de hibridación a sp^3 .

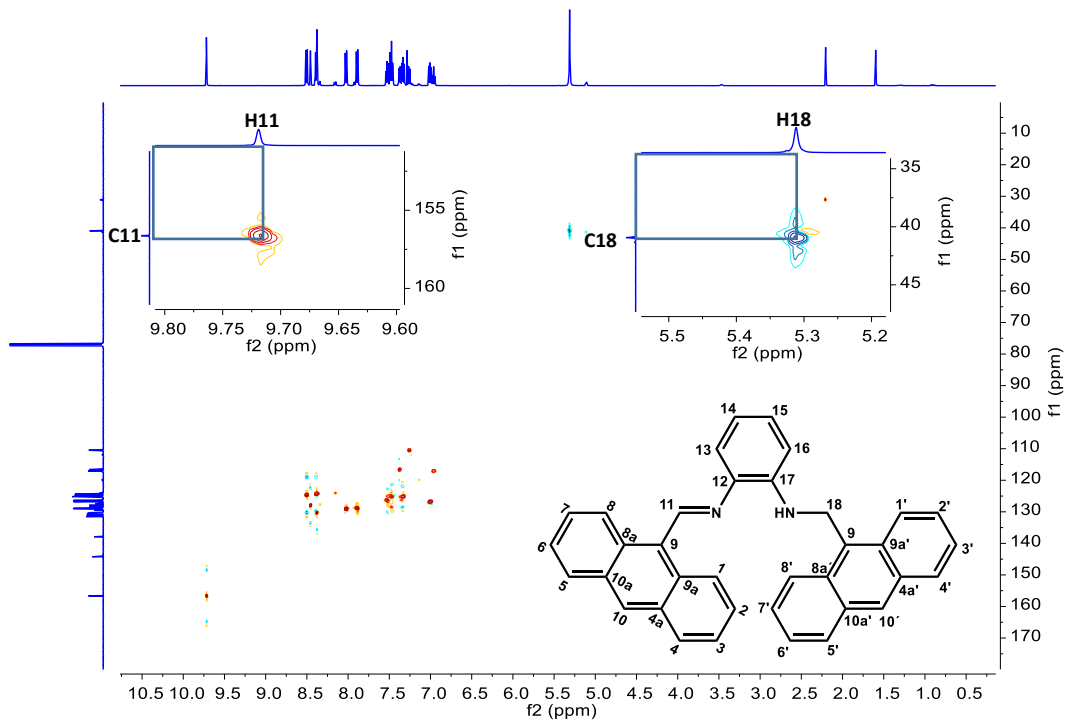


Figura 55. Espectro de RMN HSQC del ligante **L2** en CDCl_3 .

Posteriormente, en la Figura 56 se muestran las correlaciones de 3 de los hidrógenos aromáticos presentes en el puente del ligante con sus respectivos carbonos, siendo los carbonos aromáticos menos desplazados hacia frecuencias altas.

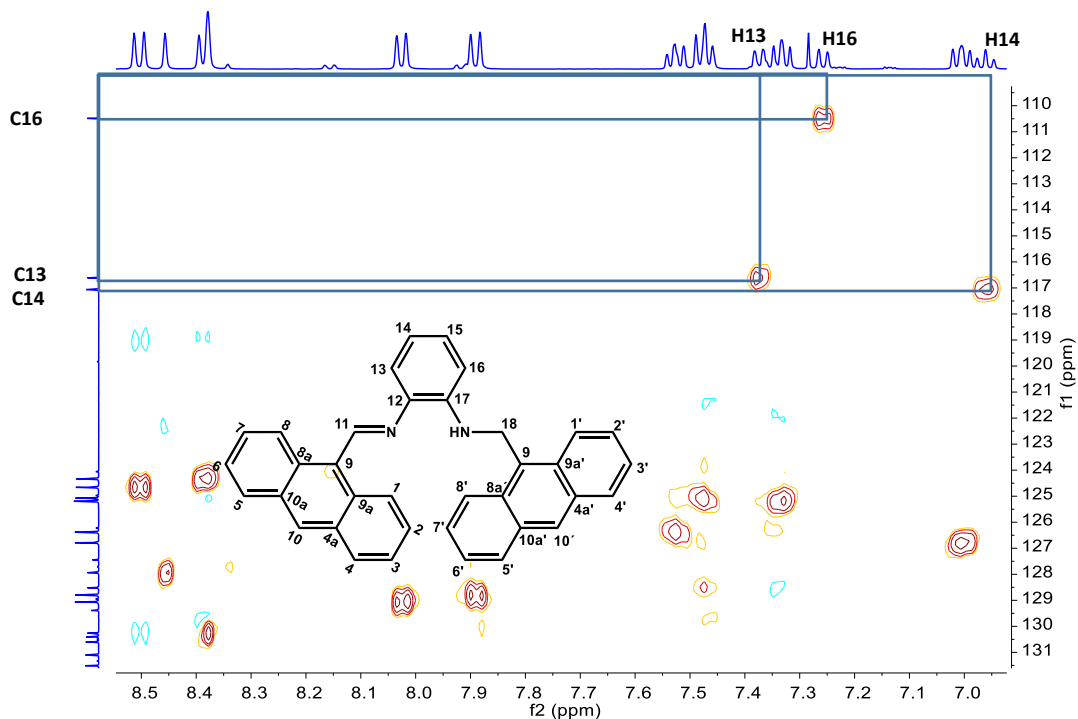


Figura 56. Expansión del espectro de RMN HSQC del ligante **L2**.

Por último, para **L2** en la Figura 57 se muestran los acoplamientos C-H de los anillos policíclicos del ligante además de un acoplamiento del anillo puente. Por la presencia de señales traslapadas para los hidrógenos H3', H5' y H15 en 7.45 ppm se observa un traslape total de dos señales triples ya que los contornos de densidad de los acoplamientos se localizan justo debajo del centro de la señal, no obstante, en este experimento se distinguen perfectamente los acoplamientos a sus respectivos carbonos permitiendo así diferenciar qué señales de carbono y de hidrógeno pertenecen al policiclo y cuales al anillo puente, siendo el carbono de mayor frecuencia el que se acopla con el protón del anillo puente. Así mismo ocurre para la señal traslapada entre 8.37 y 8.35 ppm asignada a los protones 1', 8' y 10' pudiendo así determinar que el carbono desplazado a mayores frecuencias corresponde al protón en la posición 10' del policiclo de la amina, consistente con el hecho de se encuentra menos apantallado al encontrarse adyacente a dos carbonos cuaternarios y por efecto de resonancia.

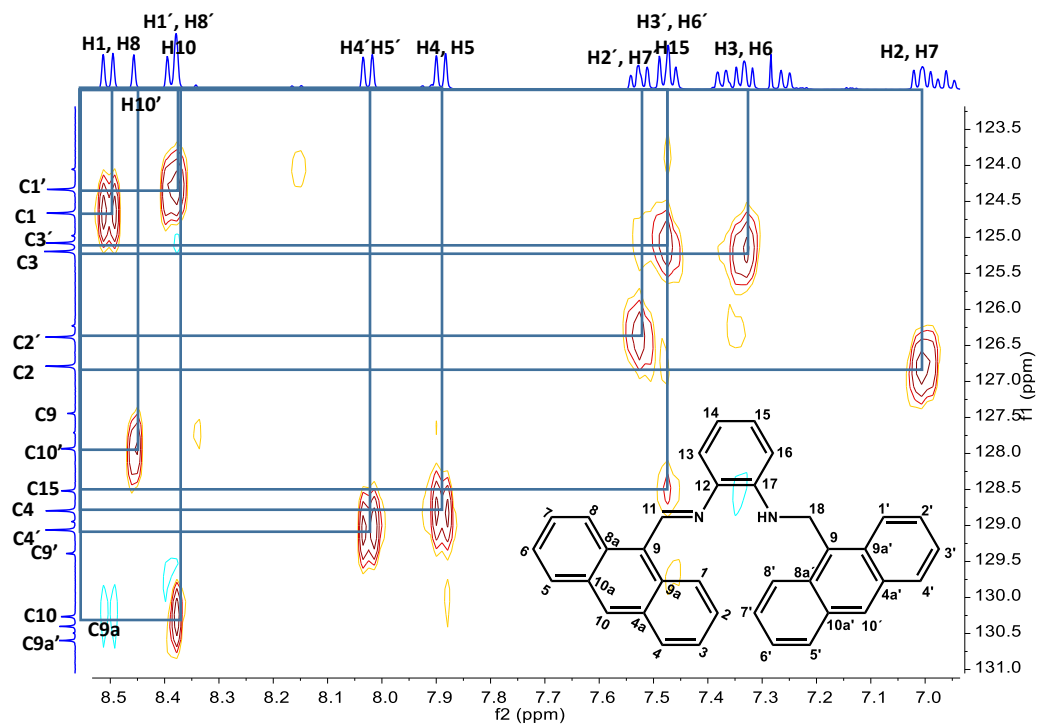


Figura 57. Expansión del espectro de RMN HSQC del ligante L2.

En cuanto al ligante 3, se observa en el espectro de la Figura 58 la asignación pertinente de los carbonos correspondientes a la señal traslapada en 6.88 ppm. En esta señal se observa el desdoblamiento de dos contornos de densidad que acoplan con dos carbonos diferentes, siendo la señal de carbono a mayores frecuencias del hidrógeno en la posición 15. En este espectro también se confirma que el traslape de ambas señales solo ocurre en la parte derecha de la señal triple (t) del hidrógeno 15 con la señal doble (d) del hidrógeno 17, esto por la diferencia de intensidades además de que en los contornos de densidad se observa un ligero desfase entre ambas distinguiendo a cada una de ellas.

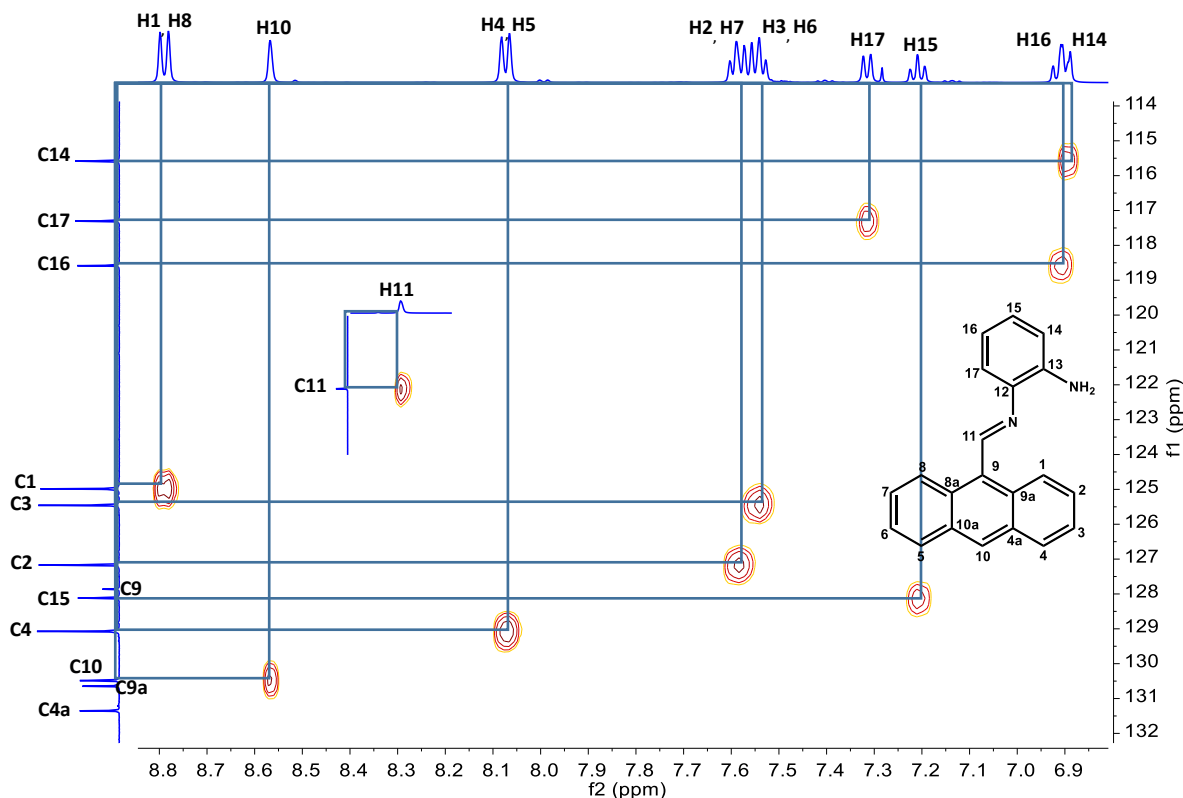


Figura 58. Espectro de RMN HSQC del ligante **L3** en CDCl_3 .

En el espectro del ligante **L4** (Figura 59) se corrobora la asignación de los hidrógenos en la posición 11 (5.17 ppm) ya que al ser un $-\text{CH}_2-$ el desplazamiento esperado para este grupo sería alrededor de 3 ppm, sin embargo, con este análisis la correlación de dicha señal a un carbono descarta el hecho de que esta corresponda al NH_2 , puesto que se encuentra a menores frecuencias, frecuencia esperada para un CH_2 . Esto se explica con un posible efecto de resonancia que va desde el par electrónico del N de la amina secundaria hacia el anillo. Esto hace que el N adquiera una carga parcial positiva, de tal manera que para compensarla retira densidad por efecto inductivo del carbono adyacente a él (C11), y este a su vez de los hidrógenos haciendo que estos se desplacen a frecuencias mayores que las esperadas que los protones unidos al N.

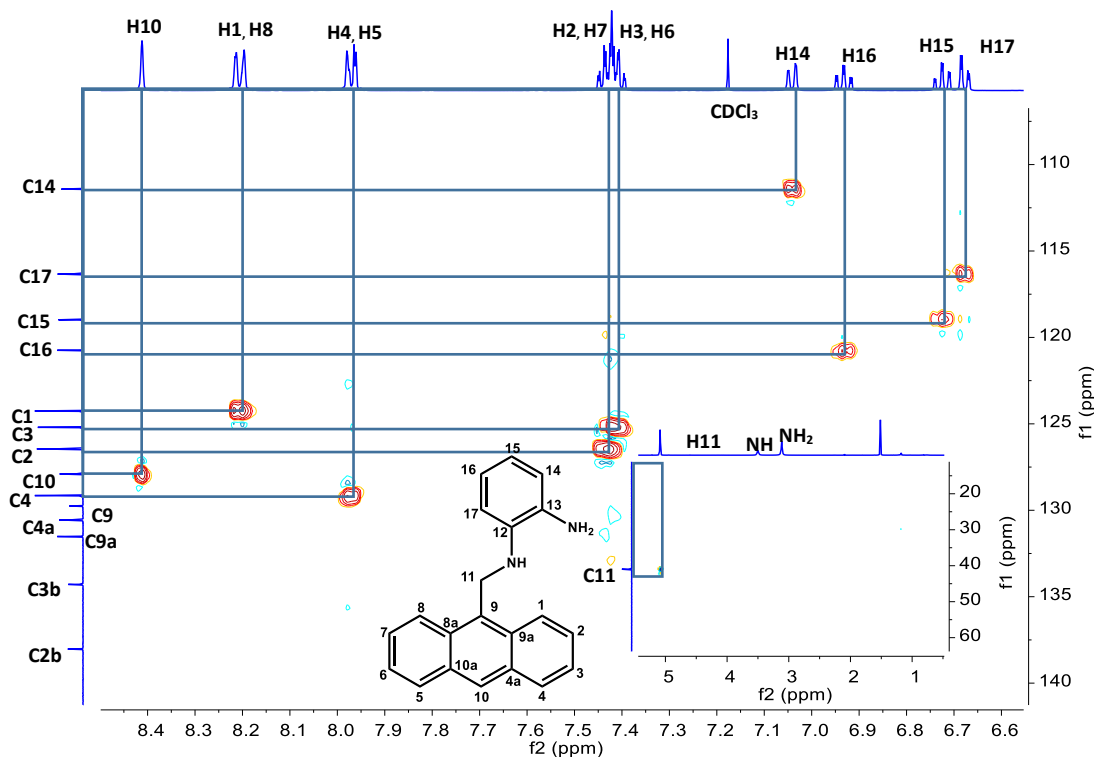


Figura 59. Espectro de RMN HSQC del ligante **L4** en CDCl_3 .

5.1.2.4. Difracción de rayos X de cristal único

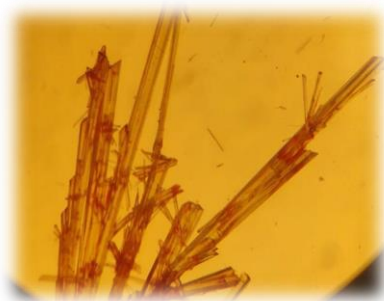
La obtención de cristales fue posible para todos los ligantes y en la Figura 60 se puede apreciar el hábito de cada uno de ellos. Estos se obtuvieron a partir de una disolución saturada de cada uno de los ligantes en cloroformo, tras la evaporación lenta del disolvente y varios días en reposo. Los hábitos cristalinos de **L1**, **L3** y **14** fueron en forma de placas, mientras que para **L2** se obtuvieron agujas finas. De éstos, **L1** se consiguió como aglomerados de placas cristalinas (Figura 60A), para **L2** y **L3** se obtuvieron cristales en forma de erizos (Figura 60B y 60D, respectivamente) y finalmente para **L4** (Figura 66C) cristales aislados en forma de placas. De los cristales obtenidos solo los del ligante **L3** y **L4** fueron adecuados para el análisis por difracción de rayos X de cristal único. Cabe mencionar que la estructura de **L3** ya fue reportada.⁷³



A Ligante 1 (L1)



B Ligante 2 (L2)

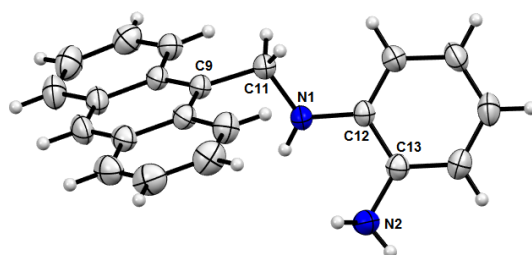


C Ligante 3 (L3)

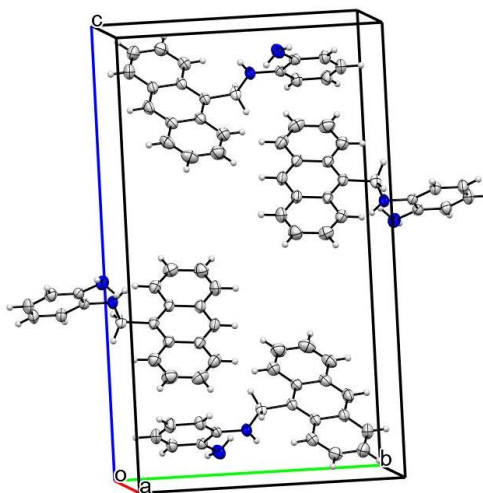


D Ligante 4 (L4)

En la Figura 61 se muestra la estructura molecular del ligante **L4** obtenido por difracción de rayos X de monocristal. En él se observa que el ligante consta de una unidad asimétrica respecto al anillo aromático que actúa como puente entre los átomos N-donadores, confirmando estructuralmente la reducción del doble enlace C=N del precursor **L3** dando como producto a **L4**.



Por otro lado, en la Figura 62 se muestra la celda unitaria del ligante **L4** en el que se observa un empaquetamiento de cuatro moléculas. El sistema cristalino que despliega es monoclinico con un grupo puntual $P2_{1/c}$. Los datos cristalográficos y de refinamiento se presentan en el Apéndice I, Tabla 16.



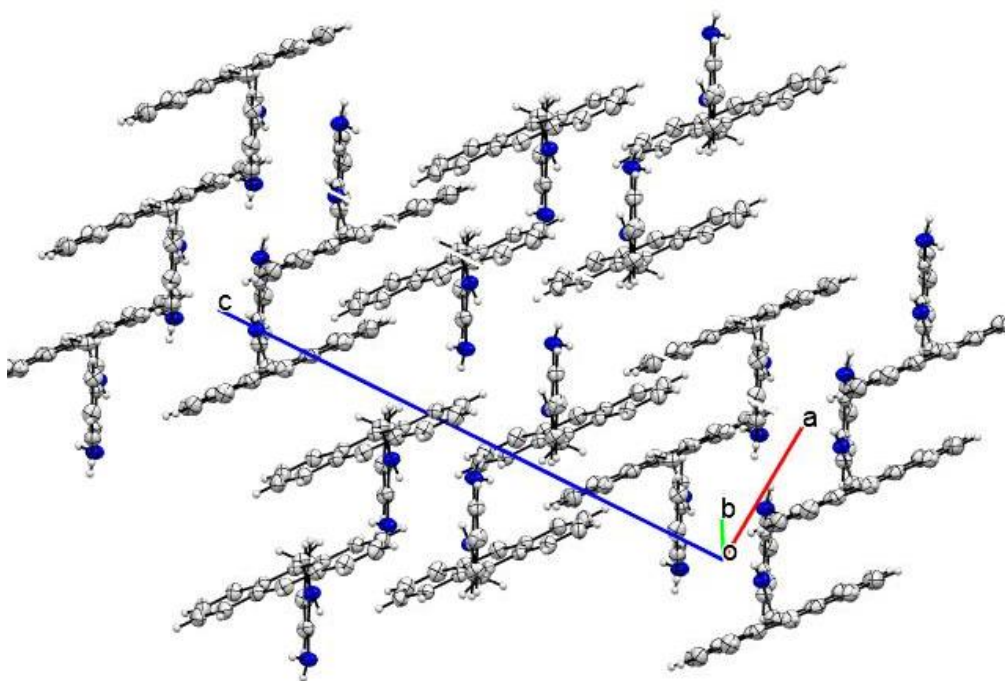
Con ayuda del programa Mercury se calcularon las longitudes de enlace representativas del ligante y se presentan en la Tabla 4. Las longitudes de enlace calculadas para el ligante **L4** se encuentran dentro de los valores de referencia.^{100, 101}

Tabla 4. Longitudes de enlace representativos de los ligantes (Å)				
Enlace		Ligante L4		
C9-C11		1.514(2)		
C11-N1		1.470(2)		
N1-C12		1.400(2)		
C13-N2		1.418(2)		
Longitudes de referencia				
1.49 (C _{sp2} -C _{sp3})	1.52 (C _{sp3} -C _{sp3})	1.47 (C-N)	1.28 (C=N)	1.46(C _{sp2} -C _{sp2})

¹⁰⁰ Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 2, S1.

¹⁰¹ Cordero, B.; Gómez, V.; Platero-Prats, A. E.; Revés, M.; Echeverría, J.; Cremades, E.; Alvarez, S. *Dalton Trans.* **2008**, 21, 2832.

En la Figura 63, se muestra el análisis cristalino del ligante **L4**, en donde se pueden apreciar aparentemente interacciones π - π de tipo cara desplazado (Figura 63B), esto significa que los tres anillos del antraceno no están traslapados uno sobre el otro totalmente, sino que solo uno de los anillos se superpone sobre otro anillo del policiclo dejando dos anillos fuera de la interacción π - π . Sin embargo, esta interacción es suficiente para que la molécula se mantenga ordenada en el cristal, ayudada por interacciones meramente resultantes del empaquetamiento de la celda, como las que se aprecian en la Figura 63C en el C14-H23A, C19-H13 con el H14-N23 y las de los H15A-H23B.



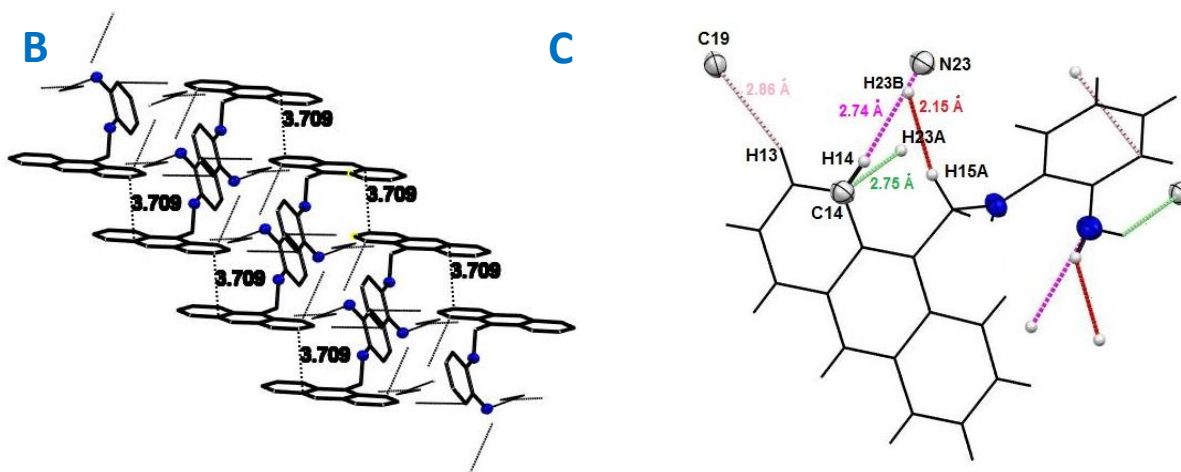


Figura 63. Interacciones encontradas en la red cristalina del ligante L4.

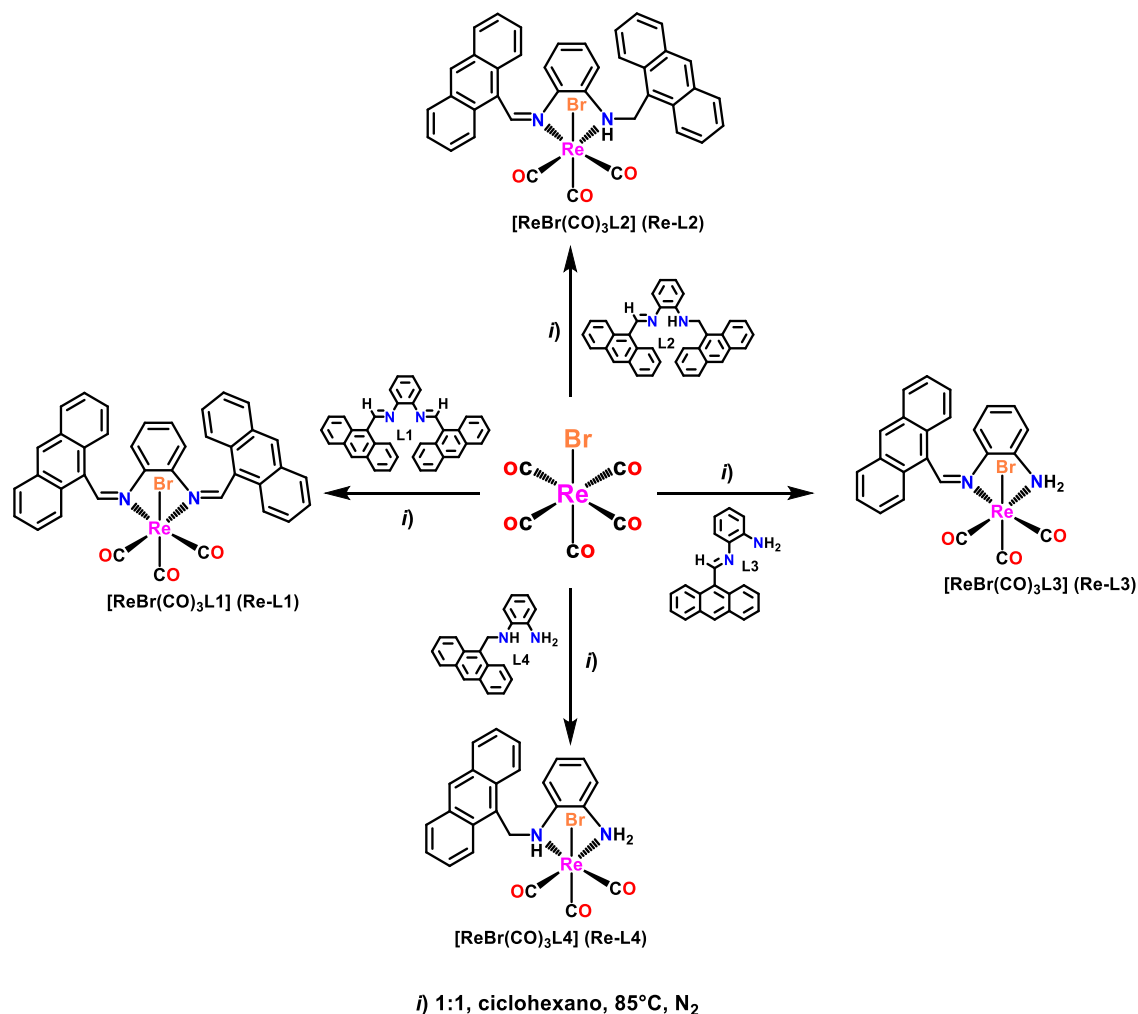
5.1.3. Obtención y caracterización de compuestos organometálicos.

En esta sección se describirá la reactividad encontrada del $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ frente a los cuatro ligandos bidentados nitrogenados descritos anteriormente. Además, se describirán las propiedades físicas, así como la caracterización de los cuatro complejos organometálicos de renio(I) de bajo espín, que cumplen con la regla de los 18 electrones y que en su estructura presentan el fragmento $\text{fac-}[\text{ReBr}(\text{CO})_3]^+$ sintetizados. Los compuestos se denominaron como $\text{fac-}[\text{ReBr}(\text{CO})_3\text{L1}]$ (**Re-L1**), $\text{fac-}[\text{ReBr}(\text{CO})_3\text{L2}]$ (**Re-L2**), $\text{fac-}[\text{ReBr}(\text{CO})_3\text{L3}]$ (**Re-L3**) y $\text{fac-}[\text{ReBr}(\text{CO})_3\text{L4}]$ (**Re-L4**).

5.1.3.1. Reactividad y propiedades físicas.

5.1.3.1.1. Avance de reacción y propuesta mecanística.

De manera general, la síntesis de los compuestos organometálicos se llevó a cabo siguiendo la ruta establecida en el Esquema 7. Las reacciones se llevaron a cabo haciendo uso de técnicas Schlenk, utilizando una mezcla equimolar (1:1) del precursor organometálico y el correspondiente ligante en reflujo de ciclohexano.



Esquema 7. Ruta de síntesis para la obtención de complejos organometálicos de renio(I).

En todas las reacciones se observó que al inicio del calentamiento los reactivos eran ligeramente solubles y conforme aumentaba la temperatura estos se solubilizaban completamente hasta notarse una disolución translúcida donde la coloración del ligante predominaba. Una vez que comenzaba el reflujo, en el seno de reacción se comenzaba a observar precipitado, indicando la presencia del nuevo producto.

El estudio de reactividad se efectuó mediante espectroscopía infrarroja en disolución utilizando una celda de ZnSe y como blanco una mezcla de disolventes DCM/Ciclohexano (50:50, v:v) para todos los compuestos. El monitoreo del avance de la reacción se hizo

tomando alícuotas cada diez minutos una vez iniciado el reflujo. Los resultados se exponen a continuación.

Dados los resultados obtenidos, se observó que el avance de la reacción en todos los compuestos fue muy semejante (Figuras 96-98, Apéndice II; Tabla 5). A manera de ejemplo, en la Figura 64 se muestra una serie de espectros que muestran el avance de la reactividad entre el precursor pentacarbonilado de renio y el ligante **L3** para la formación del complejo **Re-L3**.

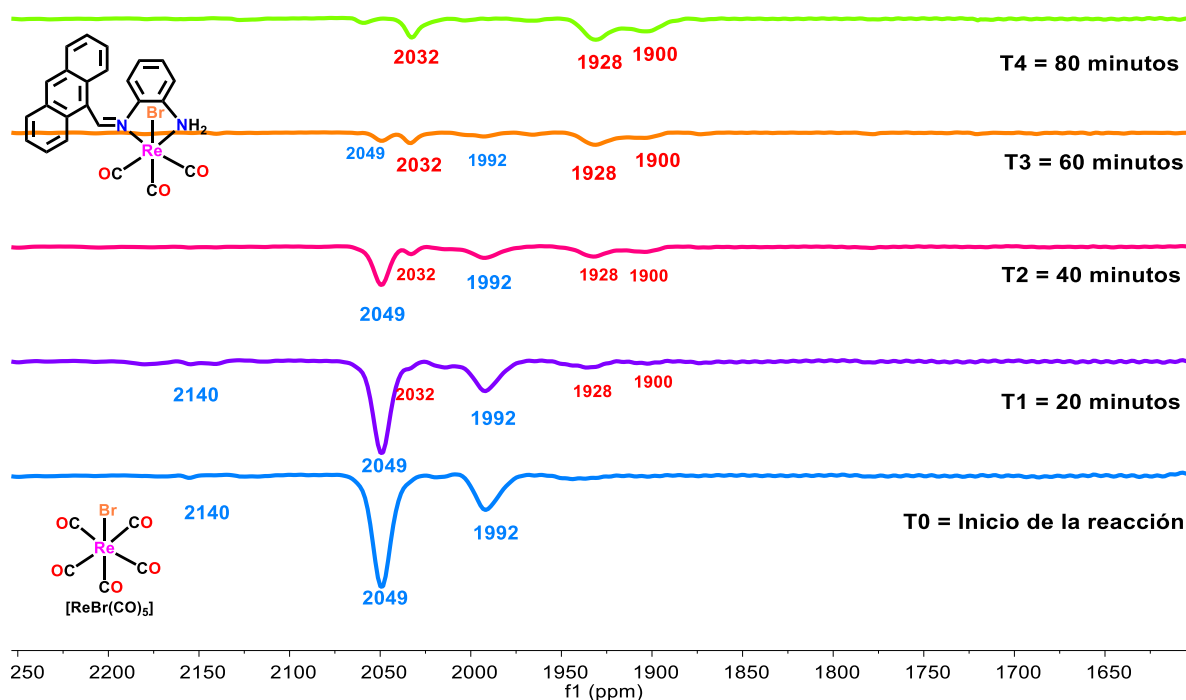


Figura 64. Espectros de IR a diferentes tiempos de reacción para la síntesis del complejo **Re-L3**.

En el seguimiento de la reactividad se nota que al inicio de reacción (**T0**) se observa el patrón de bandas característico del precursor $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$: 2154, 2049, 1992 cm^{-1} .¹⁰² Después de veinte minutos de reacción (**T1**), una vez iniciado el reflujo, se aprecia la aparición de tres nuevas bandas de baja intensidad características de un producto

¹⁰² a) Martínez V. D. Estudio sintético y estructural de complejos carbonílicos de renio de diversa nuclearidad con ligantes inorgánicos. Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), enero del 2023. b) McAllister, W. A.; Marston, A. L. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **1971**, 27, 523.

tricarbonilado con isomería facial en 2032, 1928 y 1900 cm^{-1} que se asociaron a la formación del producto **Re-L3**. Después de 40 y 60 minutos de reacción (**T2**, **T3**), la intensidad de las bandas asociadas al compuesto tricarbonilado se intensifican a consta de la disminución de las del precursor $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$. Esto da indicios de la viabilidad de la reactividad del precursor con el ligante, ya que no se observan otras bandas que indiquen presencia de algún otro producto o intermediario. Finalmente, a los 80 minutos de reacción (**T4**), se observan predominantemente las bandas en 2032, 1928 y 1896 cm^{-1} propias del producto **Re-L3**.

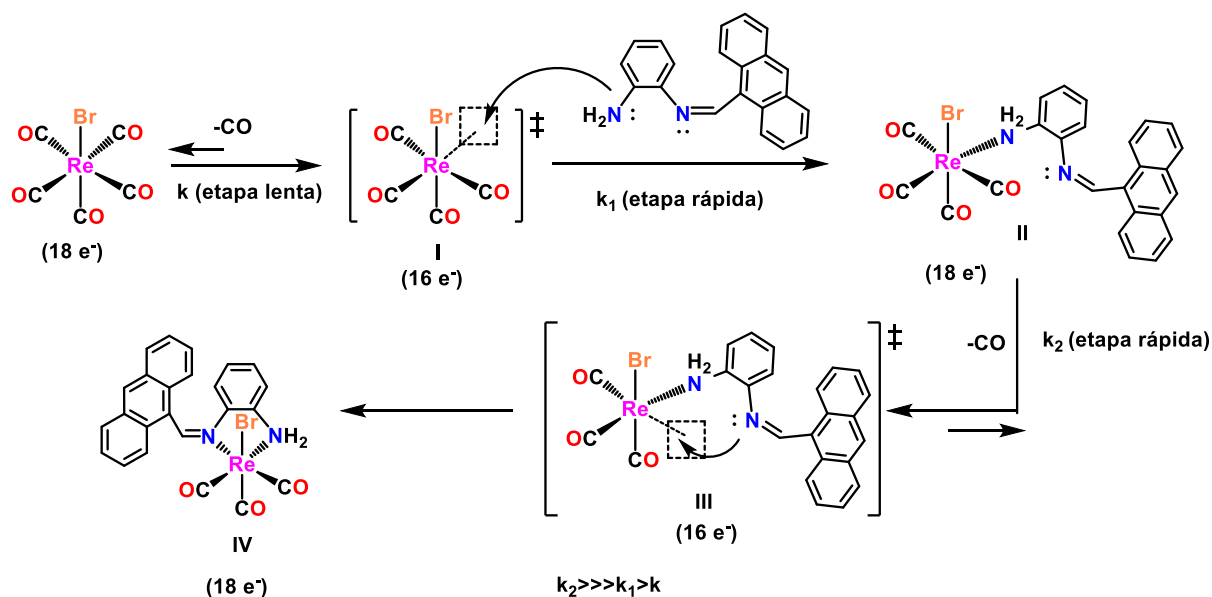
Tabla 5.- Tiempos de reacción de los complejos organometálicos determinados por IR.

Complejo	Re-L1	Re-L2	Re-L3	Re-L4
Inicio de reactividad (min)	40	30	20	20
Finalización de reactividad (min)	90	70	80	60
Tiempo de reacción (min)	50	40	60	40

Con base en los resultados de los seguimientos de reacción de los complejos organometálicos, se determinó que los complejos **Re-L2** y **Re-L4** son los que se llevan a cabo en menor tiempo, siendo 40 minutos entre la primera evidencia de reactividad y el final de la reacción con el consumo del precursor organometálico, mientras que a los complejos **Re-L1** y **Re-L3** les tomó 50 y 60 minutos, respectivamente. Este comportamiento es entendible si se analiza desde el punto de vista de la teoría de ácidos y bases duros y blandos de Pearson. Es decir, al ser el Re(I) un ion metálico d^6 considerado como un ácido blando y, si bien el N en el amoniaco se considera una base dura, la sustitución de los H en el NH_3 por sustituyentes electrodonadores como lo son los alquilo el N pasa a tener un comportamiento de una base blanda. Dicho esto, en los complejos **Re-L2** y **Re-L4** al tener átomos de N disustituídos (amina secundaria) con dos grupos alquilo (antraceno y bencilo) su carácter de base blanda aumenta, por lo que tienden a reaccionar más rápido para la formación del producto, ya que además de tener menor tiempo de reactividad también son los más rápidos en reaccionar. Por otro lado, los complejos **Re-L1** y **Re-L3** tienen un tiempo de reactividad mayor debido a que a pesar de contar con átomos de N sustituidos por alquilo, estos

pertenecen a un grupo imina, lo que indica que el N posee una hibridación sp^2 disminuyendo su carácter de base blanda debido a que los orbitales son más pequeños por un mayor carácter de orbital s, que comparada con los anteriores con una hibridación sp^3 son menos polarizables y por lo tanto poseen menor carácter de base blanda. Dicho de otra forma, la reacción se verá favorecida en las que haya mejor interacción entre un ácido y base blandos, por el principio de Pearson duro-duro y blando-blando.¹⁰³

Tomando en cuenta la reactividad anteriormente descrita, se propone que la formación de los complejos **Re-L1** a **Re-L4** se llevaron a cabo por un mecanismo disociativo (**D**), esto siendo consistente con estudios previamente reportados.¹⁰⁴ En particular, la propuesta de formación del complejo **Re-L3** se esquematiza a continuación:



Esquema 8. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del complejo **Re-L3**.

El primer paso de reacción consiste en la disociación de un grupo carbonilo en la posición *cis* al bromo en el $[ReBr(CO)_5]$ para generar un sitio vacante y un complejo coordinativamente insaturado de 16e (Especie **I**, Esquema 8), donde este sería el paso lento

¹⁰³ Huheey, E. J.; Keiter, E. A.; E. J.; Keiter, R. L. *Química Inorgánica Principios de estructura y reactividad*. 4ª ed. Alfaomega: México, **2003**, pp. 365-374.

¹⁰⁴ Angelici, R. J.; Basolo, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2495.

de la reacción debido a que el complejo precursor es de 18 e. Esta regioselectividad se debe a los efectos *cis* y *trans* del bromo y del carbonilo, respectivamente. Del efecto *trans* se sabe que el grupo carbonilo ejerce labilización sobre el ligante situado en posición *trans* a él; el origen de esta labilización ha sido explicado por el poder aceptor del carbonilo. Por otra parte, el efecto *cis* ha sido estudiado en reacciones de sustitución que involucran complejos carbonílicos con geometría octaédrica del grupo 7 del tipo $[MX(CO)_5]$ ($M = Mn$ y Re , $X = Cl, Br, I$). Los estudios han mostrado que la disociación de un CO se lleva a cabo preferencialmente en la posición *cis* al halógeno. En la serie de complejos $[MCl(CO)_5]$, $[MBr(CO)_5]$, $[MI(CO)_5]$, ($M = Re, Mn$) las velocidades de sustitución presentan la tendencia $Cl > Br > I$.^{15, 105}

Una vez generada la especie de 16e (**I**) el ataque nucleofílico por parte del grupo amina del ligante nitrogenado se lleva a cabo generándose nuevamente un complejo de 18e (Especie (**II**), Esquema 8). Posteriormente, el CO *cis* al Br que aún queda en el compuesto se disociará para generar otra especie coordinativamente insaturada de 16e (Especie (**III**), Esquema 8), donde el otro átomo de nitrógeno del grupo imina del ligante bidentado se coordinará para generar el complejo de 18e, **Re-L3** (Especie (**IV**), Esquema 8). Se deduce que la velocidad de la segunda disociación del CO es de un orden mayor por el efecto quelato puesto que dará como resultado un metalacido de cinco miembros, que desde el punto de vista termodinámico es un compuesto mucho más estable. Además, cabe mencionar que durante el seguimiento por infrarrojo no se observan bandas que indiquen la presencia de un intermediario tetracarbonilado, indicio de que la transición de un complejo tetracarbonilado al tricarbonilado es tan rápida que no se alcanza a observar por esta técnica.¹⁰⁶

5.1.3.1.2. Propiedades físicas.

Los compuestos organometálicos se obtuvieron como polvos finos con una coloración que oscila entre el ámbar y naranja (Tabla 6); a excepción del complejo **Re-L4** que presentó un color blanquecino perlado (ligeramente lila). Los cuatro compuestos resultaron ser

¹⁰⁵ Sidorenko, G. V.; Maltsev, D. A.; Miroslavov, A. E.; Stepanova, E. S.; Tyupina, M. Y.; Lumpov, A. A.; Suglobov, D. N. *Radiochem.* **2017**, *59*, 240.

¹⁰⁶ Jordan, B. R. *Reaction Mechanisms of Inorganic and Organometallic Systems*. OXFORD, 2007, pp. 1-140.

estables a atmósfera abierta de oxígeno, mientras que en disolución de cloroformo, diclorometano y acetona los complejos **Re-L1**, **Re-L2**, **Re-L3** fueron poco solubles, además se detectó por RMN de ^1H que descomponen en tiempos cortos, observándose incluso un cambio de coloración de las disoluciones. Sin embargo, para los complejos **Re-L1** y **Re-L2** fue posible obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X de cristal único. En el caso del complejo **Re-L4**, este presentó alta solubilidad en disolvente de mediana polaridad a alta, excepto en agua. Para este compuesto también fue posible obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X de cristal único.

En la Tabla 6 se presentan los rendimientos de las reacciones donde se puede notar que todas las reacciones se obtuvieron con rendimientos que oscilan entre el 60 y 70%.

Tabla 6. Propiedades físicas de los complejos organometálicos sintetizados				
Compuesto	Fórmula molecular	Color	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
Re-L1	$\text{C}_{39}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Re}$ 834.05 g/mol	Naranja intenso	245-247 (desc.)	62
Re-L2	$\text{C}_{39}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Re}$ 836.07 g/mol	Amarillo	250-252	65
Re-L3	$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Re}$ 645.99 g/mol	Amarillo	259-261	63
Re-L4	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Re}$ 648.01 g/mol	Blanco perlado-lila	224-226	68

5.1.3.3.- Caracterización

5.1.3.3.1.- Espectroscopía Infrarroja.

La obtención de los espectros de infrarrojo de todos los compuestos se realizó en estado sólido por la técnica de pastilla de KBr en disolución de DCM. Los espectros en estado sólido se presentan en la Figura 65, mientras que los de disolución en la Figuras 66. Dichos espectros por ambas técnicas muestran bandas de estiramiento correspondientes a carbonilos

metálicos entre las regiones de 2200 a 1850 cm^{-1} características de carbonilos terminales.¹⁰⁷ De manera particular, para este tipo de compuestos se observa que, en todos los casos, se trata de un patrón de tres bandas característica de compuestos octaédricos mononucleares con una isomería facial y con grupo puntual C_s , a la cual se le asignan las vibraciones no degeneradas $2A' + A''$.

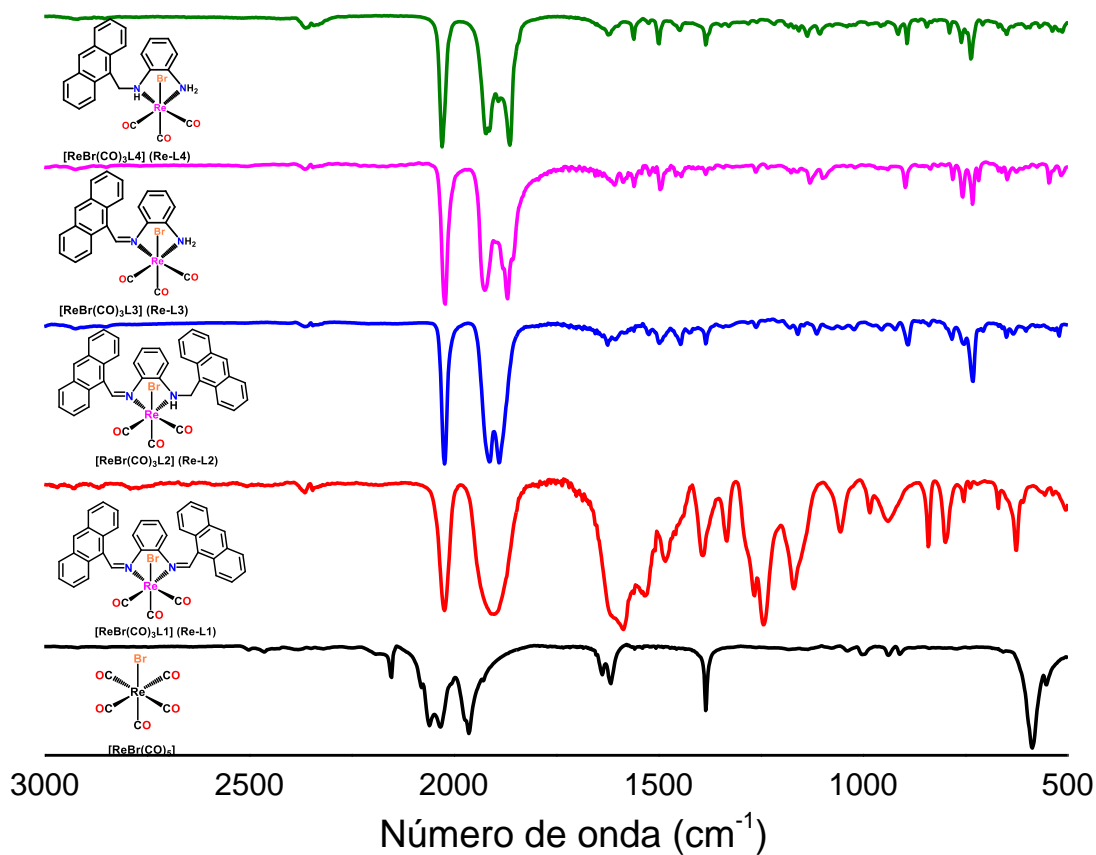


Figura 65. Comparación de los espectros de infrarrojo en KBr de los complejos organometálicos con el precursor $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$

¹⁰⁷ Haas, H.; Sheline, R. K. *J. Chem. Phys.* **1967**, *47*, 2996. b) Elschenbroich, C. *Organometallics*. 3ª ed. Wiley-VCH: E.U.A., 2005, pp. 220-226.

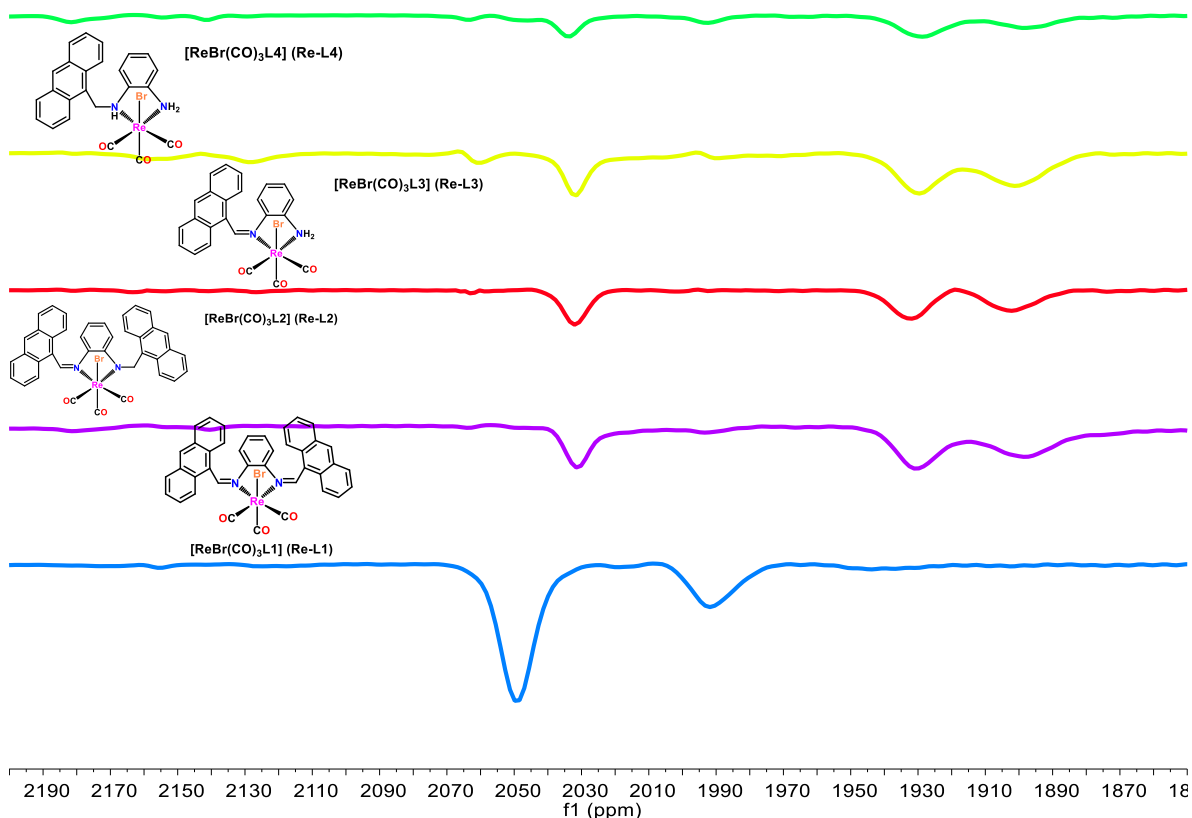


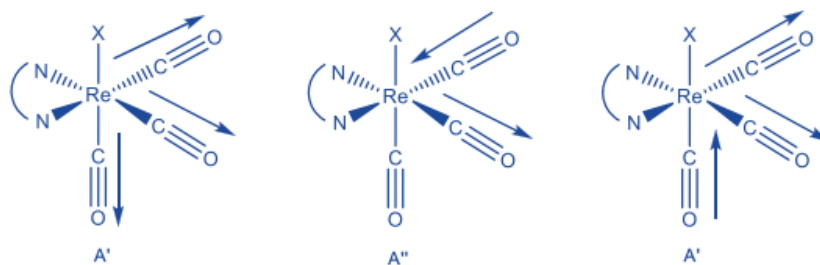
Figura 66. Comparación entre los espectros de Infrarrojo de los complejos organometálicos en disolución de DCM usando una celda de ZnSe.

En la tabla 7 se compilan los datos obtenidos de los espectros infrarrojos de los complejos organometálicos y el precursor $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$. A partir de estos datos, así como por los correspondientes espectros es posible apreciar que todas las bandas de los complejos, con respecto a su precursor, aparecen a menor número de onda debido al mayor efecto de retrodonación que está presente en todos ellos, ya que al tener buenos ligantes donadores σ en su esfera de coordinación, éstos provocan una mayor retrodonación hacia los ligantes CO.

Tabla 7. Desplazamientos de las bandas de ν_{CO} de los complejos organometálicos Re-L1 al Re-L4, en estado sólido y disolución en cm^{-1}.						
Complejo	Estado sólido en pastilla de KBr			En disolución de DCM		
$[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$	2151(f)	2046(f)	1962(f)	2154(d)	2049(f)	1990(d)
Re-L1	2023(f)	1900(f)	-	2030(f)	1930(f)	1897(m)
Re-L2	2023(f)	1909(f)	1866(f)	2031(f)	1932(f)	1902(m)

Re-L3	2024(f)	1924(f)	1867(f)	2031(f)	1929(f)	1900(m)
Re-L4	2028(f)	1919(f)	1863(f)	2034(m)	1928(m)	1898(f)

Analizando las frecuencias de vibración en la tabla anterior se puede observar que, de manera general en todos los compuestos los ambientes electrónicos son muy semejantes. Sin embargo, se nota que las bandas en estado sólido aparecen a menor frecuencia respecto a las bandas en disolución, esto muy posiblemente porque en disolución las interacciones intermoleculares son más débiles que en estado sólido. Otro aspecto notable en estado sólido es que, por ejemplo, si se observan los desplazamientos de las bandas de los complejos **Re-L1** y **Re-L2**, se nota que el cambio de hibridación en uno de los nitrógenos de sp^2 a sp^3 en el ligante del complejo **Re-L2** no cambia tanto el ambiente electrónico del complejo con respecto a **Re-L1**, donde se tiene a los dos átomos de nitrógeno con hibridación sp^2 . Así, si se analizan los desplazamientos de las bandas de estos compuestos con respecto a las observadas en los compuestos que contienen ligantes asimétricos, el par de complejos **Re-L3** y **Re-L4**, se nota que la única banda que cambia con respecto a **Re-L1** y **Re-L2**, es la intermedia, desplazándose a mayor valores por aproximadamente 10 cm^{-1} , dando indicios de que la asimetría del ligante afecta la vibración A'' , la cual proviene de la vibración asimétrica de los carbonilos ecuatoriales *trans* a los átomos de N (ver esquema 9).



Esquema 9. Representación de los modos de vibración de CO activos en IR para los compuestos **Re-L1** a **Re-L4**.

Como se observa en el Esquema 9, la banda a mayor frecuencia corresponde a uno de los modos vibracionales A' y proviene de la vibración de estiramiento de los tres carbonilos en fase, mientras que la banda central corresponde al modo vibracional A'' , el cual proviene de la vibración asimétrica de los carbonilos ecuatoriales, mientras que la banda a menor

frecuencia corresponde al otro modo vibracional A', ocasionada por la vibración simétrica de los carbonilos ecuatoriales (ver esquema 9).¹⁰⁸

5.1.3.3.2. Espectrometría de masas

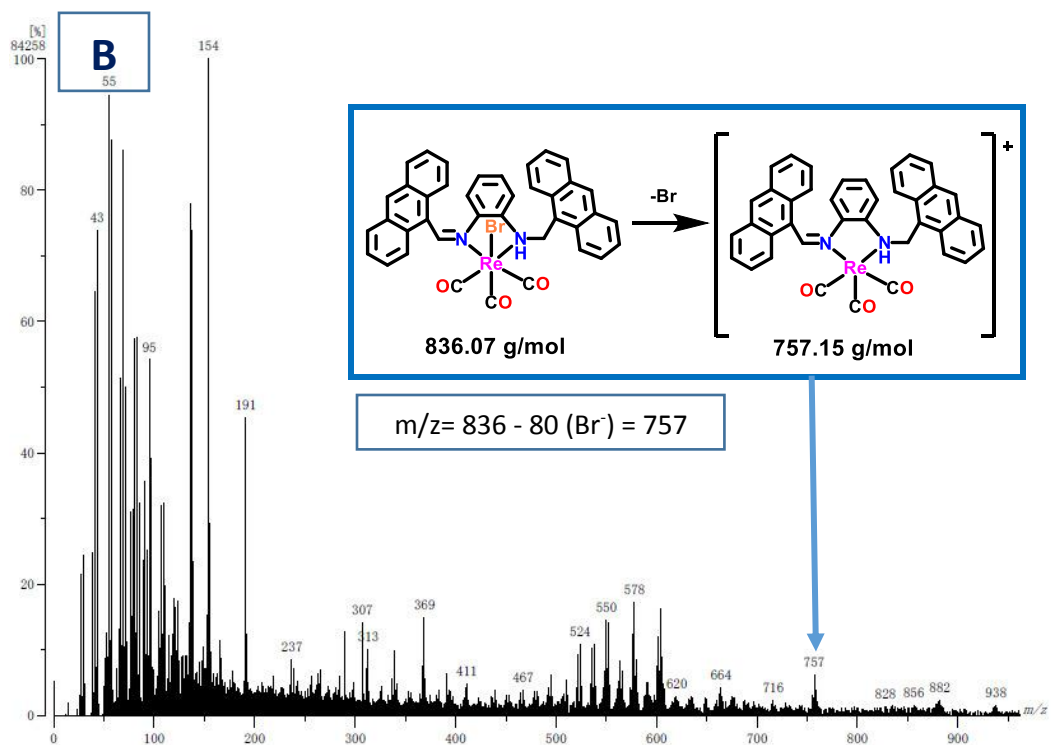
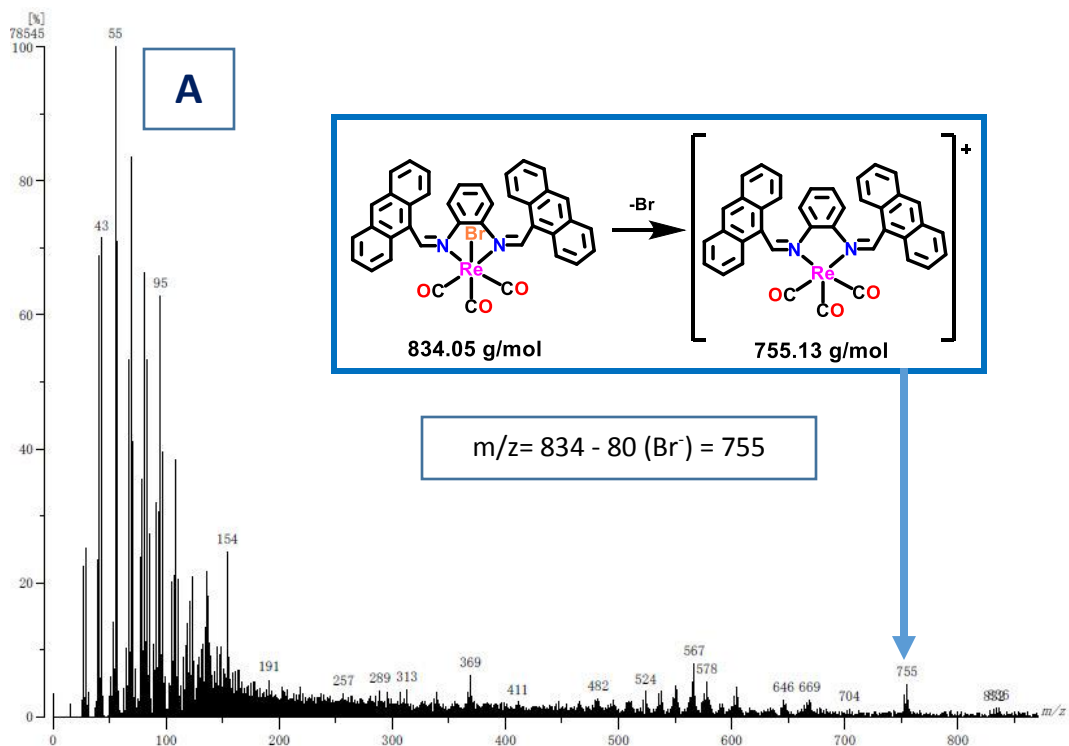
Los compuestos organometálicos sintetizados también fueron caracterizados por espectrometría de masas por medio de la técnica de bombardeo rápido de átomos positivo (Fast Atom Bombardment, FAB+). El patrón isotópico característico ¹⁸⁵Re (37.4%), ¹⁸⁷Re (62.6%) hizo posible la identificación de los fragmentos con la presencia del renio.¹⁰⁹

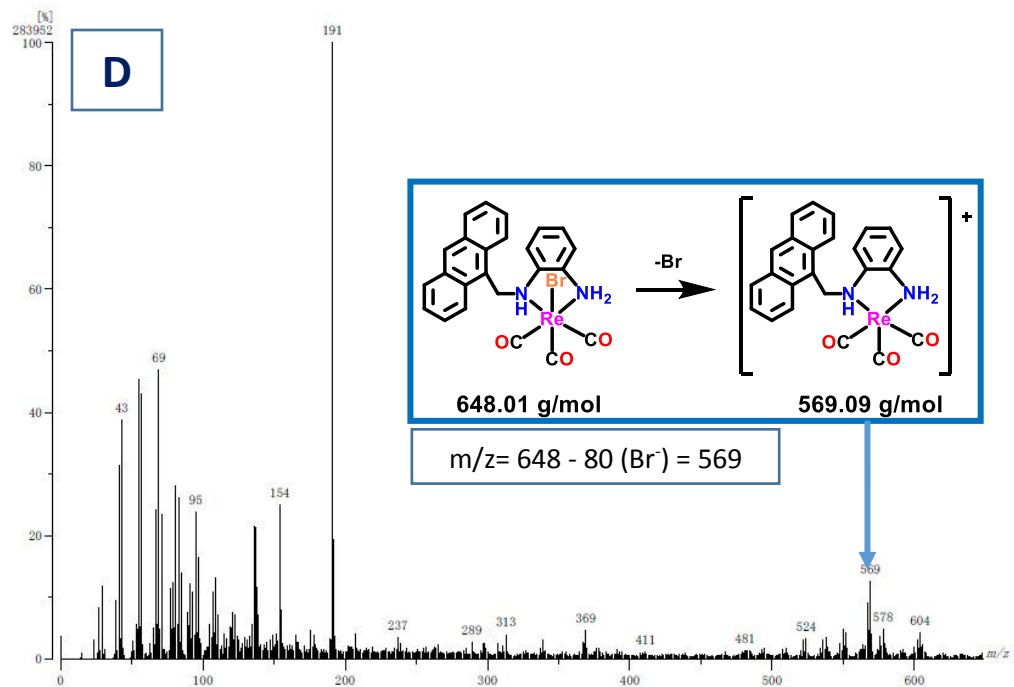
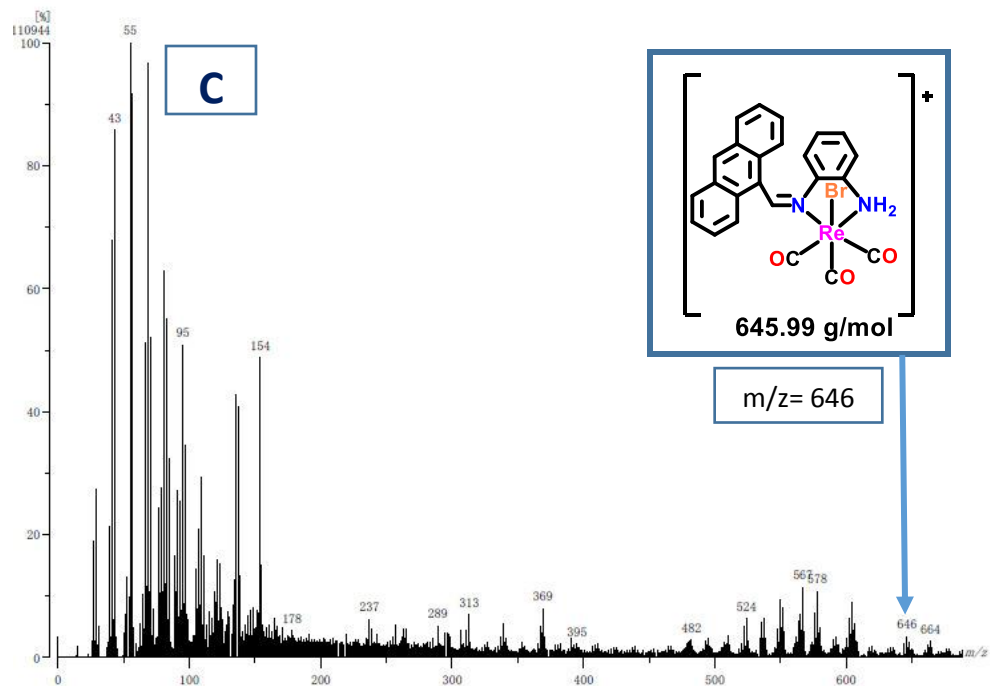
En la Figura 67 se observa que los complejos **Re-L1**, **Re-L2** y **Re-L4**, Figura 67A, 67B, 67D, respectivamente, presentan un pico de baja intensidad con una relación masa/carga (m/z) igual a 755, 757 y 569 que corresponden a un ion fragmento de cada molécula. Si bien estos picos no pertenecen a los esperados para el peso molecular de las moléculas 834, 836 y 648, respectivamente sí corresponden al peso molecular del ion fragmento [M-81]⁺ que es coincidente con la pérdida del átomo de bromo en la primera fragmentación al realizar el experimento, como ya se observó en otros complejos semejantes.¹¹⁰ Por otro lado, en la Figura 67C, el espectro muestra un pico de relación m/z igual a 646, correspondiendo al peso molecular esperado para el complejo **Re-L3**; solo en este complejo fue posible observar el ion molecular.

¹⁰⁸ Ault, B. S.; Becker, T. M.; Li, G. Q.; Orchin, M. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* **2004**, 60, 2567.

¹⁰⁹ Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the elements*; Pergamon Press: England, 1984.

¹¹⁰ Martínez, V. D. Estudio sintético y estructural de complejos carbonílicos de renio de diversa nuclearidad con ligantes inorgánicos. Tesis doctoral, UNAM, 2022.

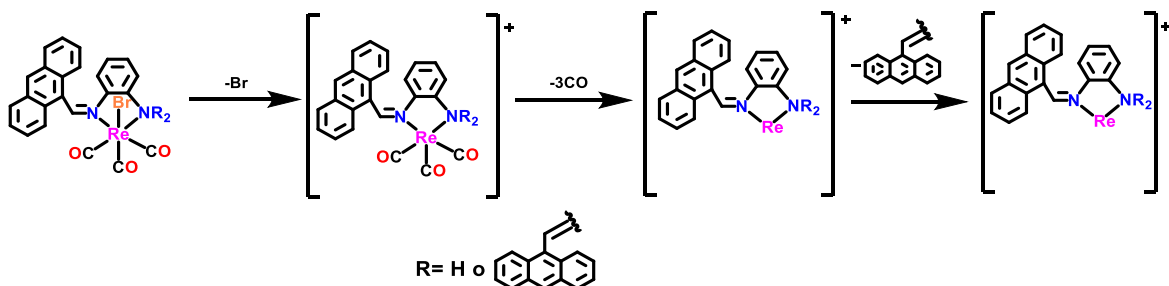




En el espectro también se logran apreciar otros picos de m/z que corresponden a diferentes fragmentos presentes en la molécula (Tabla 8).

Tabla 8. Datos de espectrometría de masas de los compuestos Re-L1 al Re-L4			
Complejo	m/z	Ion observado	Fragmento perdido
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ L1]	755	[Re(CO) ₃ L1] ⁺	Br ⁻
	669	[ReL1] ⁺	Br ⁻ , 3CO
	578	[Re(CO) ₃ (C ₂₅ H ₁₆ N ₂)] ⁺	Br ⁻ , (C ₁₅ H ₁₀)
	482	[Re(C ₂₁ H ₁₅ N ₂)] ⁺	Br ⁻ , 3CO, (C ₁₅ H ₁₀)
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ L2]	757	[Re(CO) ₃ L2] ⁺	Br ⁻
	673	[ReL2] ⁺	Br ⁻ , 3CO
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ L3]	646	[Re(CO) ₃ L3] ⁺	
	567	[Re(CO) ₃ L3] ⁺	Br ⁻
	482	[ReL3] ⁺	Br ⁻ , 3CO
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ L4]	569	[Re(CO) ₃ L4] ⁺	Br ⁻
	484	[ReL4] ⁺	Br ⁻ , 3CO

En el Esquema 10 se propone un patrón de fragmentación general para todos los compuestos dado el comportamiento semejante de fragmentación en todos ellos.



Esquema 10. Patrón de fragmentación propuesta para los compuestos Re-L1 a Re-L4.

La primera fragmentación observada consistió en la pérdida del bromuro en el correspondiente complejo, seguida de la pérdida de los tres carbonilos. Este comportamiento no es extraño, puesto que hay antecedentes que muestran este mismo patrón.¹⁰⁸ Finalmente,

cabe destacar que el último fragmento en descomponerse es aquél donde se encuentra el metalaciclo, evidenciando así la fuerte estabilidad que un ligante polidentado proporciona al enlazarse a un centro metálico y estabilice el compuesto debido a la presencia del efecto quelato presente en los metalaciclos de cinco miembros presentes en estos complejos.

5.1.3.3.3.- Resonancia Magnética Nuclear

Sólo fue posible obtener espectros adecuados para su interpretación inequívoca del compuesto **Re-L4** dada su alta solubilidad en CDCl_3 . Para este compuesto se obtuvieron espectros de RMN de ^1H , ^{13}C -DEPT y ^1H - ^{13}C -HSQC. Se utilizó como referencia interna del TMS y referenciado en las señales de ^1H (7.260 ppm) y ^{13}C (77.160 ppm).⁹³ En el caso de los compuestos **Re-L1**, **Re-L2** y **Re-L3** no fue posible su estudio debido a, que como ya se dijo, estos compuestos resultaron poco solubles en CDCl_3 y Acetona- d_6 y, aunque en DMSO-d_6 resultaron más solubles se observó que a medida que la polaridad aumentaba en el disolvente la descomposición de los complejos también aumentaba. Los espectros obtenidos para estos tres compuestos se muestran en las Figuras 99-103 del Apéndice II.

5.1.3.3.3.1.- RMN de ^1H y COSY

En la Figura 68 se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **Re-L4**. En esta imagen solamente se muestran las señales que corresponden a los disolventes.

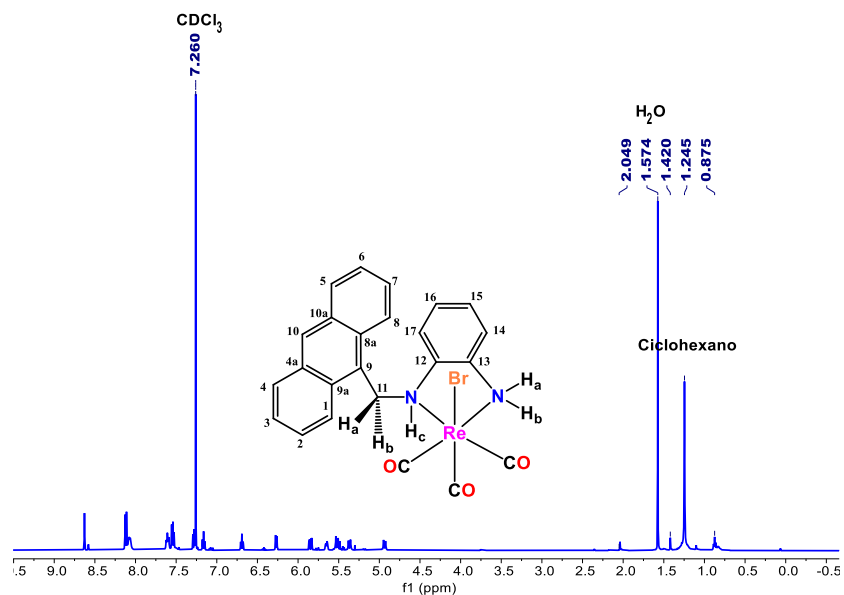


Figura 68. Espectro de RMN-¹H del complejo **Re-L4** en CDCl₃ a 500 MHz.

Para su mejor interpretación, en la Figura 69 se muestran expansiones de las zonas identificadas en el espectro que corresponden a las señales esperadas para el complejo **Re-L4**.

Entre 9 y 6 ppm se encuentra un conjunto de señales que corresponden a los protones aromáticos de la molécula. Una señal simple (s) en 8.62 ppm que integra para un protón fue asignada al hidrógeno en la posición 10, esto debido a que es el único protón que no acopla con otro. A menores frecuencias, en 8.12 ppm se tiene una señal doble (dd) que integra para dos protones, esta fue asignada al hidrógeno en la posición 1, 8 con una constante de acoplamiento 8 Hz (³J_{H1-H2}) y 0.5 Hz (⁴J_{H1-H3}). Posteriormente, se encuentra una señal doble (dd) en 8.07 ppm, esta integra para dos protones y fue asignada a los hidrógenos en la posición 4, 5 con una constante de acoplamiento 8 Hz (³J_{H4-H3}) y 0.5 Hz (⁴J_{H4-H2}). La siguiente señal de multiplicidad doble de dobles (dd) se encuentra en 7.61 ppm que integra para dos protones asignada a los hidrógenos en la posición 3, 6 con una constante de acoplamiento de 8.5 Hz (³J_{H3-H4}), 6.5 Hz (³J_{H3-H2}) y de 1 Hz (⁴J_{H3-H1}). A continuación, se tiene otra señal doble de dobles de dobles (ddd) en 7.54 ppm integrando para dos protones y asignada a los hidrógenos en la posición 2, 7 con una constante de acoplamiento de 8.5 Hz (³J_{H2-H1}), 6.5 Hz (³J_{H2-H3}) y de 2 Hz (⁴J_{H2-H4}). Posteriormente, se tiene una señal doble de dobles (dd) en 7.29

ppm que integra para un protón, asignada al hidrógeno 14 con una constante de acoplamiento de 7 Hz ($^3J_{H14-H15}$) y 1 Hz ($^4J_{H14-H17}$). Inmediatamente después, en 7.16 ppm se tiene una señal de multiplicidad doble de doble de dobles (ddd) que integra para un hidrógeno asignado en la posición 15 con constantes de acoplamiento de 8 Hz ($^3J_{H15-H16}$), 7.5 Hz ($^3J_{15-H14}$) y de 1 Hz ($^4J_{H15-H17}$).

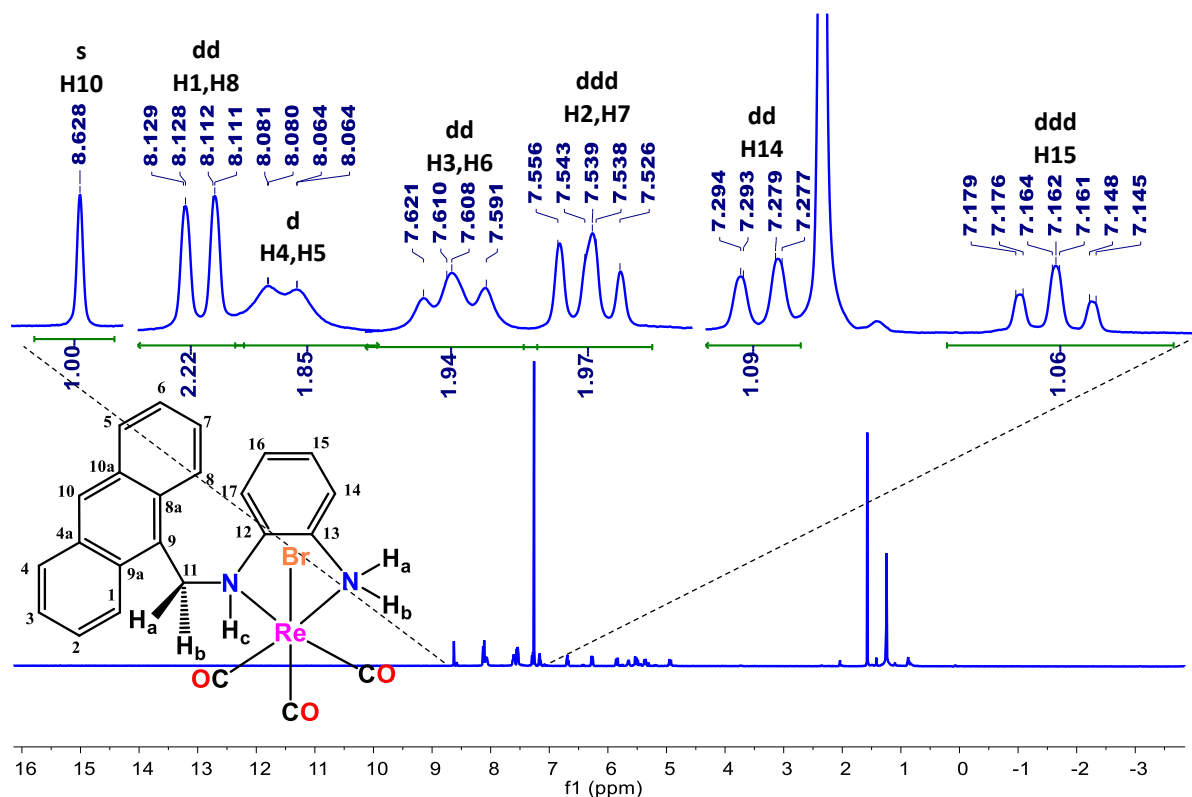


Figura 69. Expansión del espectro de RMN- ^1H del complejo **Re-L4** en CDCl_3 a 500 MHz.

Por otro lado, en la Figura 70, a menores frecuencias, en 6.69 ppm se observa una señal doble de doble de dobles (ddd) que integra para un protón asignada al hidrógeno en la posición 16 con constantes de acoplamiento de 7 Hz ($^3J_{H16-H17}$), 7 Hz ($^3J_{H16-H15}$) y de 1.5 Hz ($^3J_{H16-H14}$). Finalmente, en 6.27 ppm se tiene una señal doble (d) que integra para un protón, asignado al hidrógeno en la posición 17 con una constante de acoplamiento de 8 Hz ($^3J_{H17-H16}$). Entre 6 y 4.5 ppm se observa un patrón de señales que corresponden a los hidrógenos alifáticos presentes en la molécula, que se describen a continuación. En 5.85 ppm se tiene una señal doble de dobles (dd) que integra para un protón asignada a uno de los hidrógenos

del carbono del metileno (H11a) con constantes de acoplamiento de 11 Hz ($^3J_{H11a-H11b}$) y de 3 Hz ($^3J_{H11a-NHc}$). Por otro lado, en 5.65 ppm se observa otra señal doble de dobles (dd) que integra para un protón asignada al hidrógeno del NHc con constantes de acoplamiento de 7.5 Hz ($^3J_{NHc-H11a}$) y 3 Hz ($^3J_{NHc-H11b}$). Inmediatamente se observa otra señal doble de dobles (dd) en 5.51 ppm que integra para un protón el cual fue asignado al hidrógeno en la posición NHb con constantes de acoplamiento de 9 Hz ($^3J_{H11b-H11a}$) y de 5.5 Hz ($^3J_{H11b-NHc}$). Posteriormente, en 5.36 y 4.93 ppm se observan dos señales dobles (d) simétricas entre sí que integran para un protón cada una asignadas a los hidrógenos del NH₂ (NHa y NHb) con constantes de acoplamiento de 12.5 Hz ($^3J_{NHa-NHb}$) y de 13 Hz ($^3J_{NHb-NHa}$), respectivamente. En esta zona de hidrógenos alifáticos se observa un comportamiento derivado de la formación del metalaciclo entre el ligante y el centro metálico. Una consecuencia más de la formación del quelato se observa en los hidrógenos del metileno del ligante, anteriormente descritos como homotópicos y que en el complejo se comportan como diastereotópicos indicando que el libre giro se ve restringido e incluso se propone que por un lado el hidrógeno 11a experimenta el campo magnético generado por los pares de electrones del Br y por el otro lado el hidrógeno 11b el del ligante CO. Debido a esto se observa un aumento en el número de señales para el compuesto respecto al ligante libre, además de que las constantes de acoplamiento mayores a 9 Hz indican este tipo de efectos.

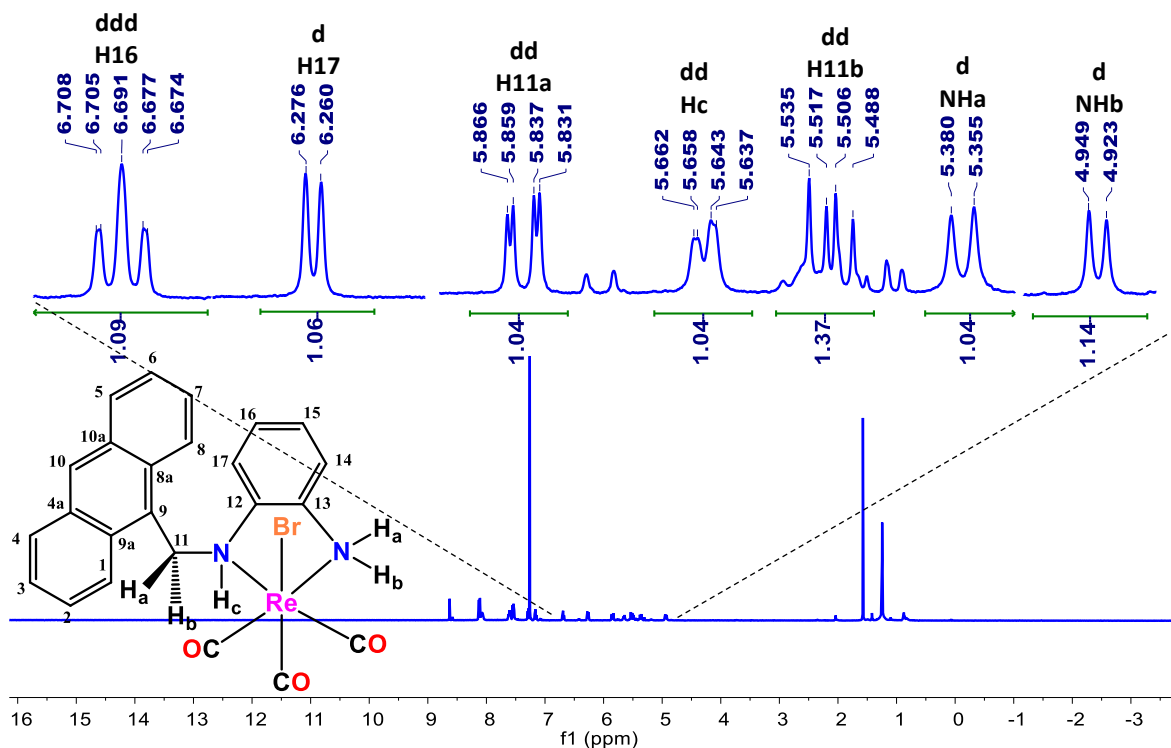


Figura 70. Expansión del espectro de RMN-¹H del complejo **Re-L4** en CDCl₃ a 500 MHz.

Tabla 9. Datos del análisis de RMN de ¹ H del compuesto Re-L4	
Asignación	Desplazamiento (ppm), multiplicidad, Integral, Constante de acoplamiento (Hz)
H10	8.63, s, 1H
H1, H8	8.12, dd, 2H, $J = 8, 0.5$ Hz
H4, H5	8.07, dd, 2H, $J = 8, 0.5$ Hz
H3, H6	7.61, ddd, 2H, $J = 8.5, 6.5, 1$ Hz
H2, H7	7.54, ddd, 2H, $J = 8.5, 6.5, 2$ Hz
H14	7.39, dd, 1H, $J = 7, 1$ Hz
H15	7.16, dd, 1H, $J = 8, 7.5, 1$ Hz
H16	6.69, ddd, 1H, $J = 7, 7, 1$ Hz
H17	6.27, d, 1H, $J = 8$ Hz

H11a	5.85, dd, 1H, $J = 11, 3$ Hz
NHc	5.65, dd, 1H, $J = 7.5, 3$ Hz
H11b	5.51, dd, 1H, $J = 9.5, 5.5$ Hz
NHa	5.37, d, 1H, $J = 12.5$ Hz
NHb	4.94, d, 1H, $J = 13$ Hz

Otro estudio realizado para la asignación correcta del espectro de ^1H fue el análisis COSY. En la Figura 71, se muestra el espectro COSY del compuesto **Re-L4** y para su mejor interpretación se dividió en dos secciones.

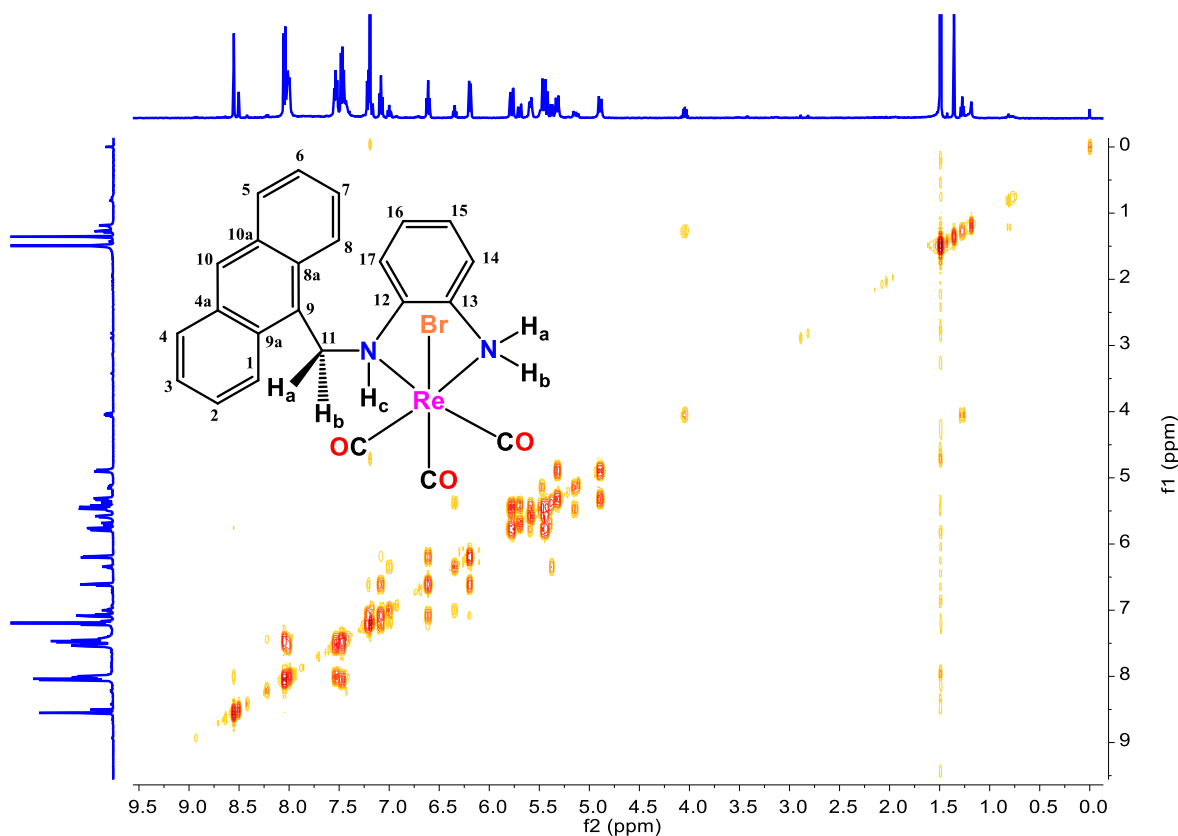


Figura 71. Espectro COSY del complejo **Re-L4** en CDCl_3 A 500 MHz.

En la Figura 72 se muestra una expansión del espectro COSY en la región de hidrógenos aromáticos. En él se observan las correlaciones de los protones aromáticos tanto del policiclo como del anillo puente reafirmando las asignaciones antes reportadas en el análisis de ^1H . En esta imagen se puede ver como las señales asignadas a los protones 14, 15,

16 y 17 se correlacionan entre sí, siendo estas señales correspondientes al puente aromático del ligante. Así mismo se distinguen las correlaciones de las señales de los protones del policiclo (H1-H2-H3-H4).

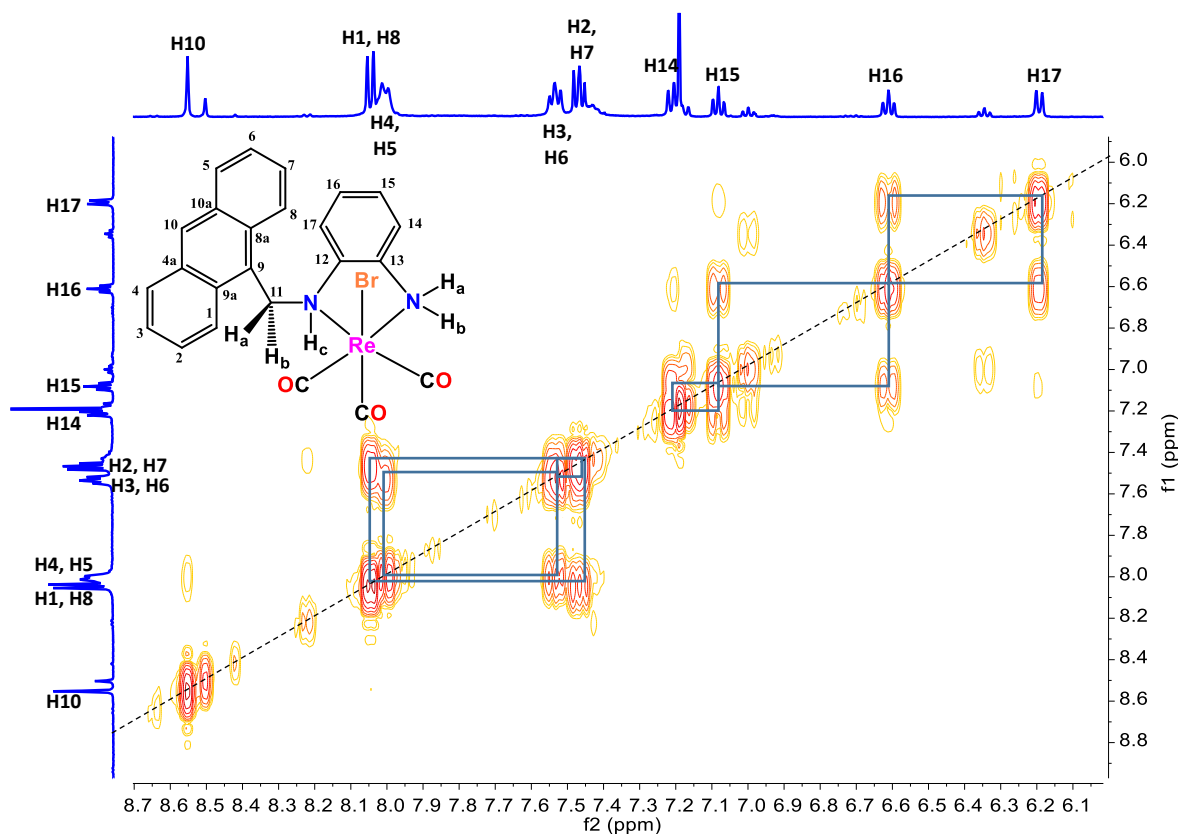


Figura 72. Expansión del espectro COSY del complejo Re-L4 en la región aromática.

Por otro lado, en la Figura 73 se muestra el espectro en la zona de hidrógenos alifáticos donde se encuentran las señales del $-\text{CH}_2-$ y los NH presentes en la molécula. En la figura puede verse como los protones del metileno se acoplan entre sí, corroborando el comportamiento diasterotópico ya antes mencionado y a la vez se alcanza a observar el acoplamiento entre estos protones con el NH de la amina secundaria, razón por la que en el espectro de 1D de ^1H se desdobra en una señal doble de dobles. Finalmente, en esta misma imagen se distingue la correlación entre los protones del NH_2 que debido a la formación del metalacido estos adquieren un comportamiento diasterotópico al igual que los protones del metileno observándose una señal distinta para cada uno de ellos además de desdoblarse en señales dobles por el acoplamiento entre ellos ($\text{NH}_a\text{-NH}_b$).

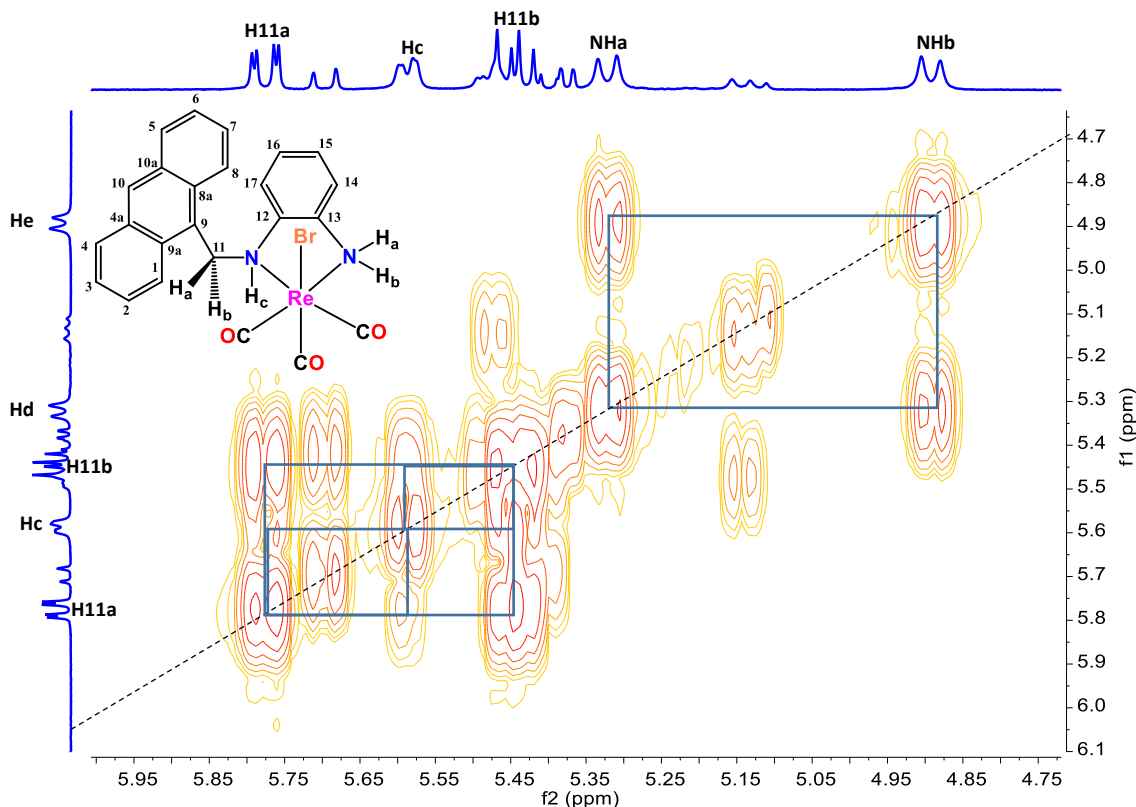


Figura 73. Expansión del espectro COSY del complejo **Re-L4** en la región alifática.

5.1.3.3.2. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C -DEPT

Del complejo **Re-L4** se obtuvo el espectro por análisis de ^{13}C mediante el experimento DEPT-Q (Figura 74). En el espectro se tienen tres grupos de señales presentes en el complejo (CO metálicos, $C_{\text{aromáticos}}$ y $C_{\text{alifáticos}}$). Por un lado, las señales poco intensas, a mayor frecuencia (191.73, 191.10 y 190.61) y en fase positiva corresponden a los carbonilos metálicos (Figura 74A), esto como resultado del enlace Re-CO, donde el carbono se ve desprotegido haciendo que este se desplace a muy altas frecuencias. Por el otro lado, se encuentra la señal del único carbono alifático de la molécula (Figura 74B) en fase negativa y desplazado a menores frecuencias (57.81 ppm) pero a mayores que el ligantes libre (41.06) a causa de la coordinación del ligante con el centro metálico de renio(I).

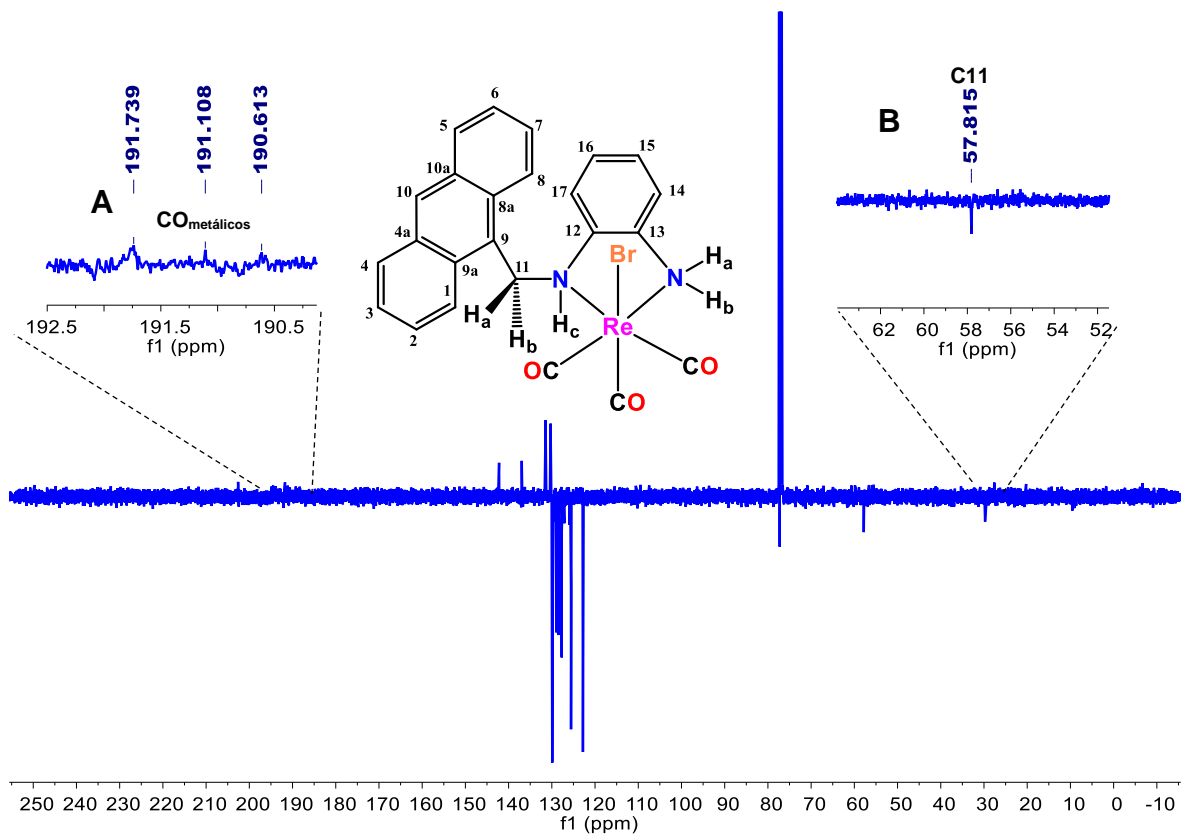


Figura 74. Espectro de RMN- ^{13}C DEPT-Q del complejo Re-L4 en CDCl_3 .

Además, en la Figura 75 se tienen los carbonos aromáticos de la molécula, siendo los carbonos cuaternarios en la fase positiva y los carbonos terciarios en la fase negativa del espectro. Así mismo en la figura se muestra cada una de las asignaciones pertinentes.

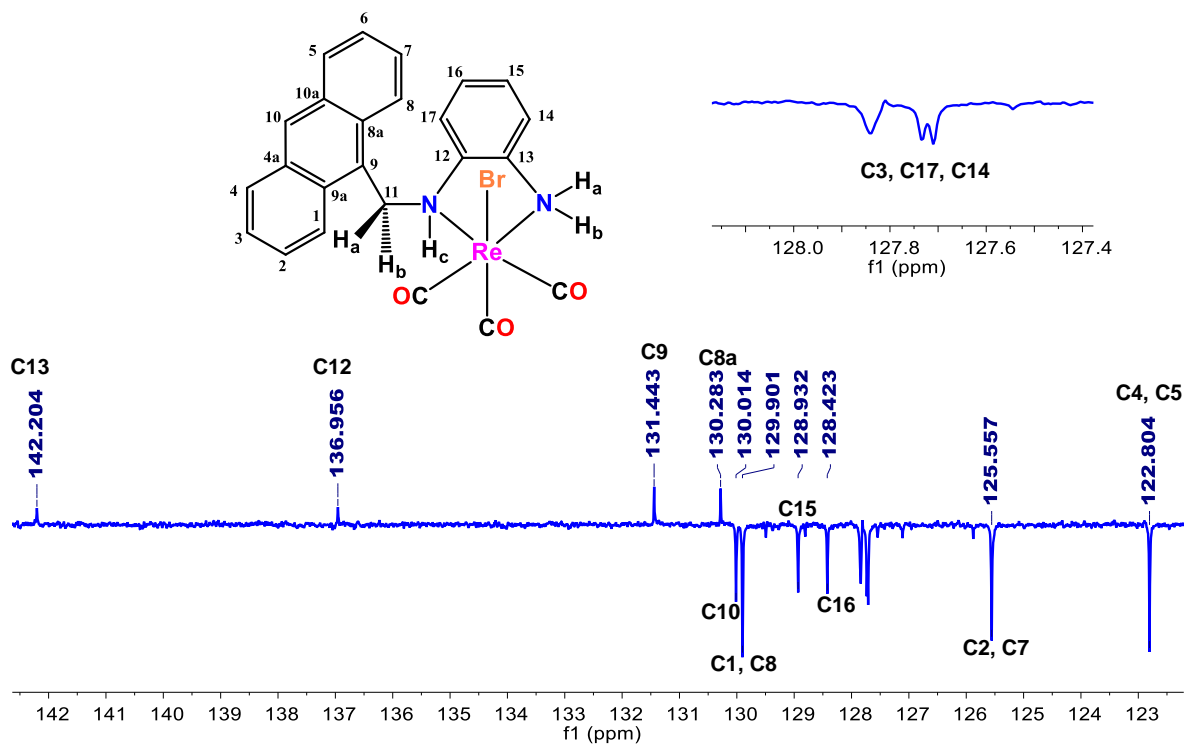


Figura 75. Expansión del espectro de RMN- ^{13}C DEPT-Q del complejo Re-L4 en la región aromática.

5.1.3.3.3. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C - ^1H -HSQC

La corroboración de las asignaciones de las señales de carbonos terciarios se realizó con un análisis bidimensional heteronuclear HSQC que se muestra en la Figura 76.

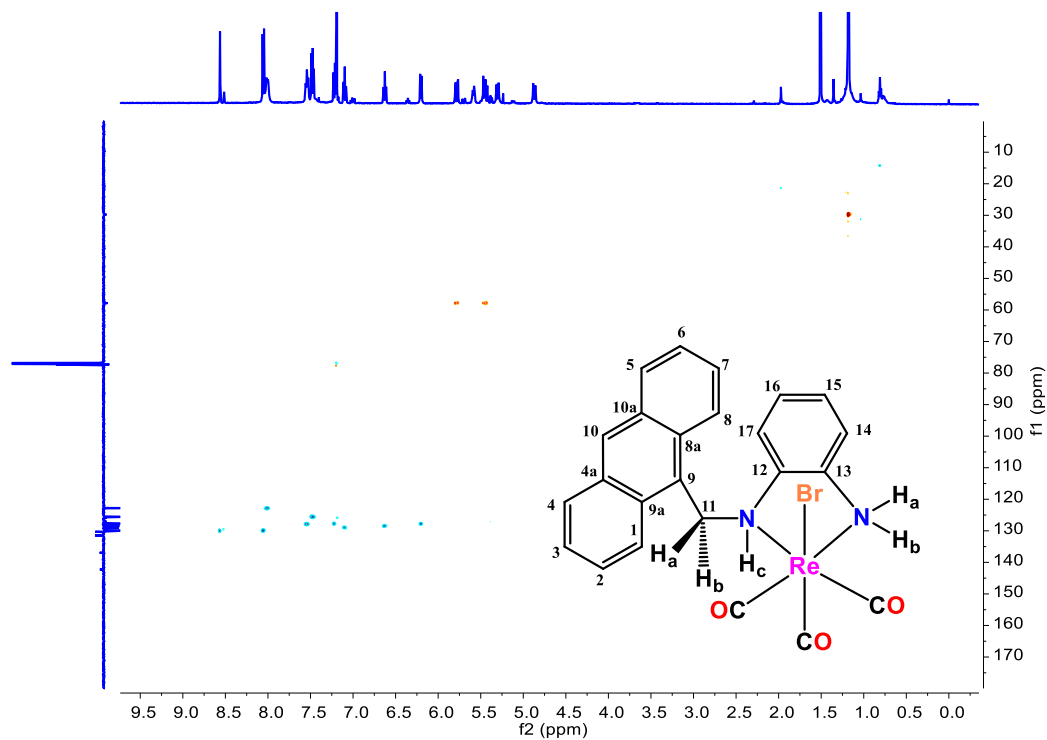


Figura 76. Espectro de HSQC del complejo Re-L4 en CDCl_3 .

En este espectro se hizo una expansión de la zona de 6 a 4 ppm (Figura 77), donde se corrobora la presencia de hidrógenos diastereotópicos, ya que para el caso del metileno se observan dos señales de H que se acoplan al mismo carbono. Por otro lado, en esta misma figura se observa que las señales asignadas a los H de las aminas también resultan correctas ya que estas no se acoplan a ningún carbono.

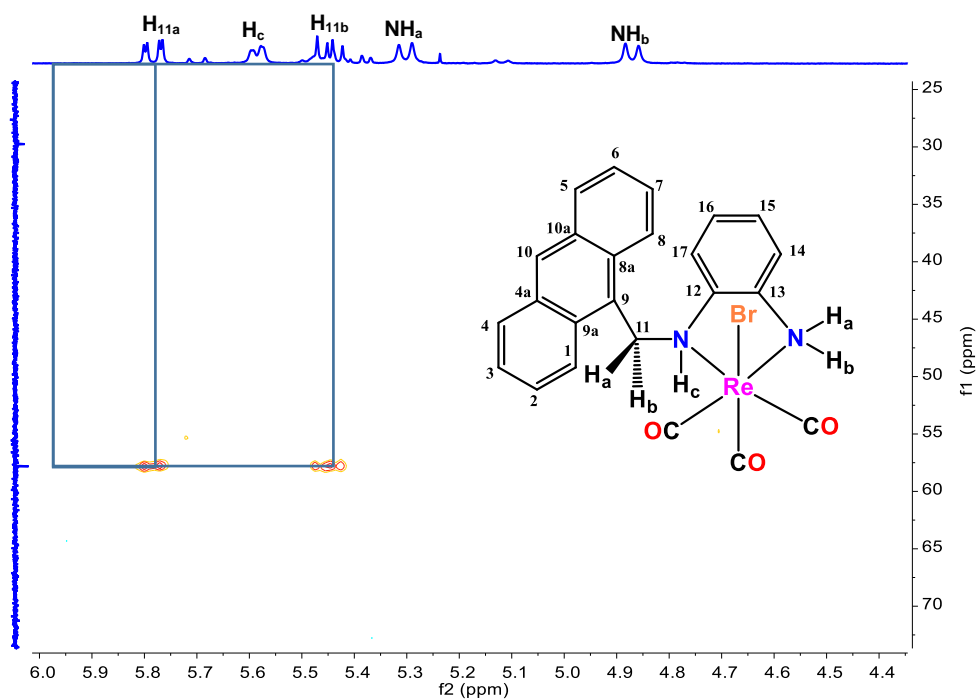


Figura 77. Expansión del espectro de HSQC en zona de alifáticos del complejo **Re-L4** en CDCl_3 .

Finalmente, en la Figura 78 se observan un total de 9 acoplamiento C-H aromáticos a un enlace, los cuales son consistentes con el número de acoplamiento esperados para la molécula además de la corroboración de las señales asignadas a carbonos terciarios en el análisis DEPT.

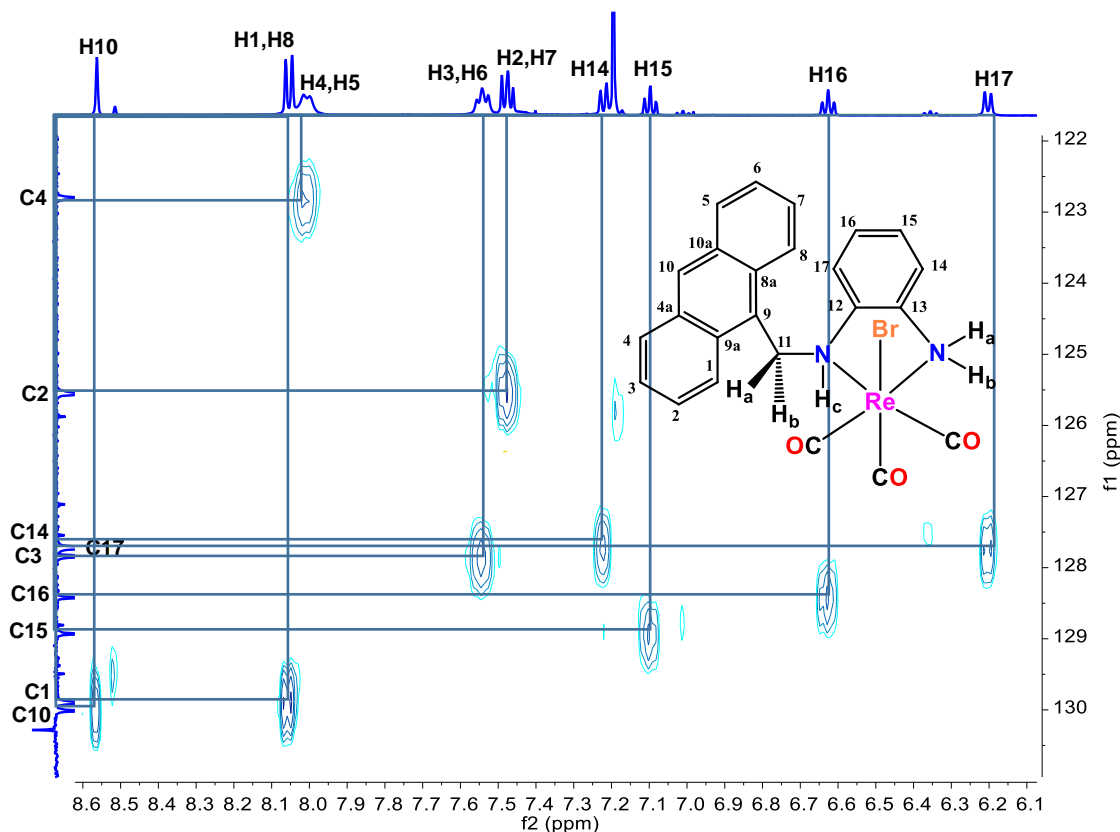


Figura 78. Expansión del espectro de HSQC en zona de aromáticos del complejo **Re-L4** en CDCl_3 .

5.1.3.3.4. Análisis estructural por difracción de rayos X de monocristal.

Para este análisis, se obtuvieron cristales de todos los compuestos y en la Figura 79 se presentan los hábitos cristalinos de cada uno de ellos. Sin embargo, sólo tres de ellos fueron adecuados para su estudio por difracción de rayos X (**Re-L1**, **Re-L2** y **Re-L4**). Los cristales de los complejos **Re-L1**, **Re-L2** y **Re-L3** se obtuvieron por la evaporación lenta de una disolución diluida de Acetona/Hexano/DCM (5:2:3, v:v) y saturada con N_2 ; mientras que los del complejo **Re-L4** por la evaporación lenta de una disolución saturada de cloroformo. Los cristales presentaron una morfología cristalina distinta y definida a excepción del **Re-L3** que cristalizó en forma de hojuelas lo que impidió su análisis por difracción de rayos X.

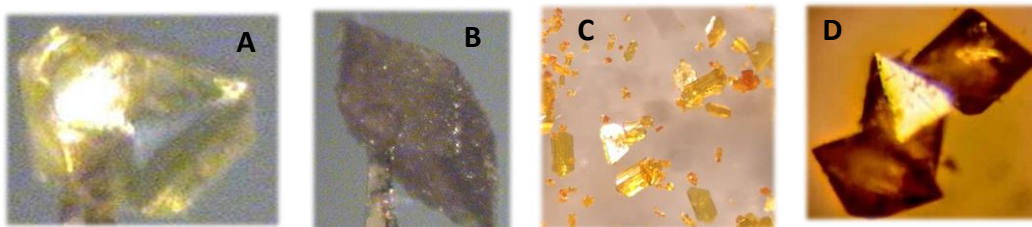


Figura 79. Hábitos cristalinos de los compuestos **Re-L1**(A), **Re-L2**(B), **Re-L3**(C) y **Re-L4**(D).

Para los compuestos **Re-L1**, **Re-L2** y **Re-L4** se encontró que su celda unitaria (Figura 80) está compuesta por el alojamiento de 3, 2 y 4 moléculas con un volumen igual a 1788.54, 1582.57 y 2161.82 Å³, respectivamente. Como se observa en la cantidad de moléculas presentes en la celda unitaria y en el volumen, el compuesto **Re-L4** muestra un mejor empaquetamiento en comparación con los otros dos compuestos. Los sistemas cristalinos y grupos espaciales se describen en la Tabla 10, así como sus datos de refinamiento y cristalográficos en el Apéndice II, Tablas 17-19.

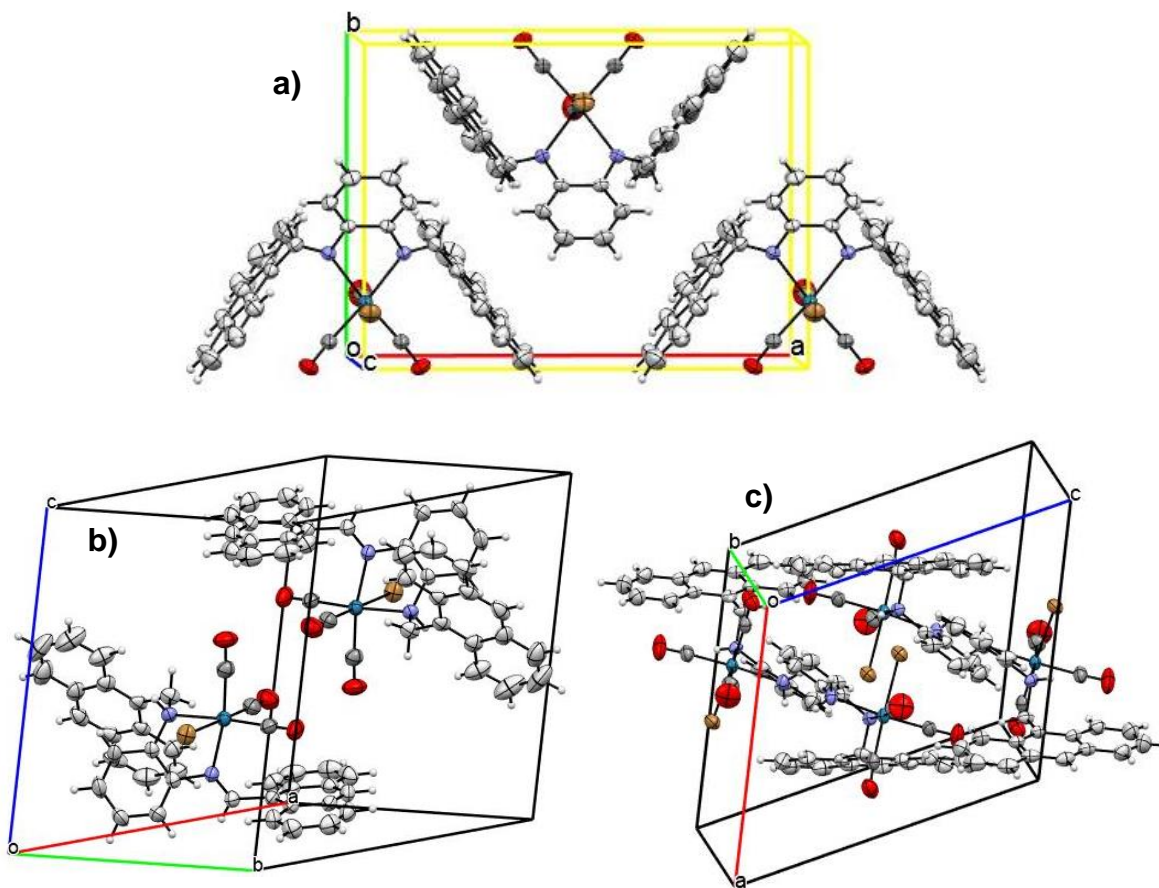
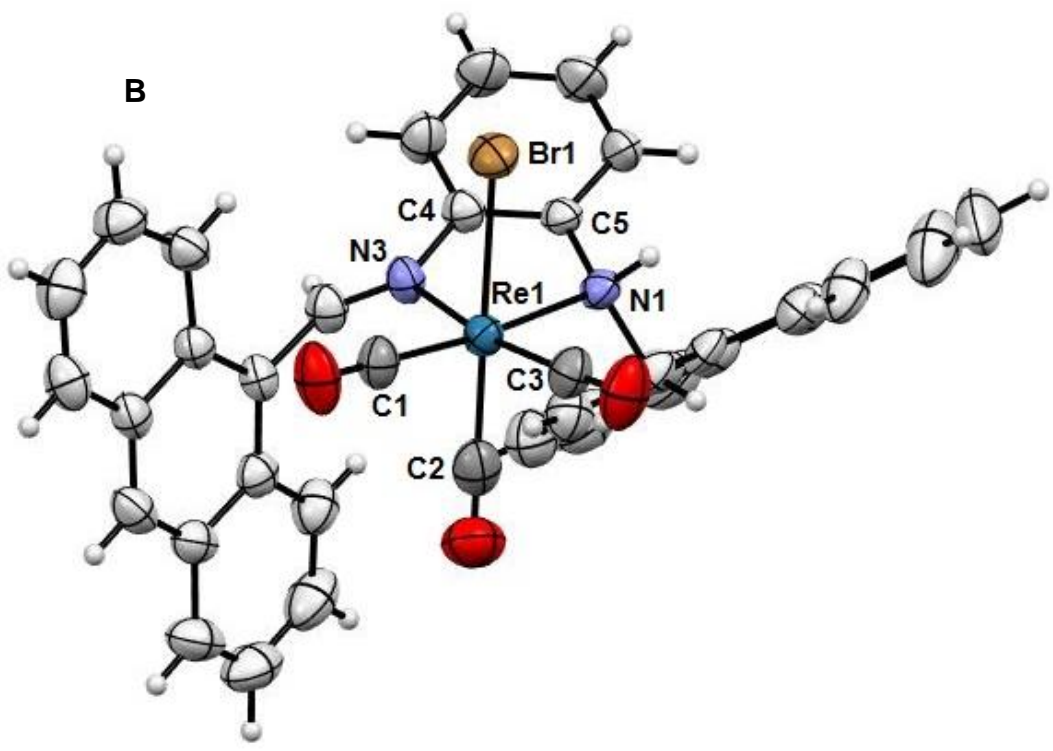
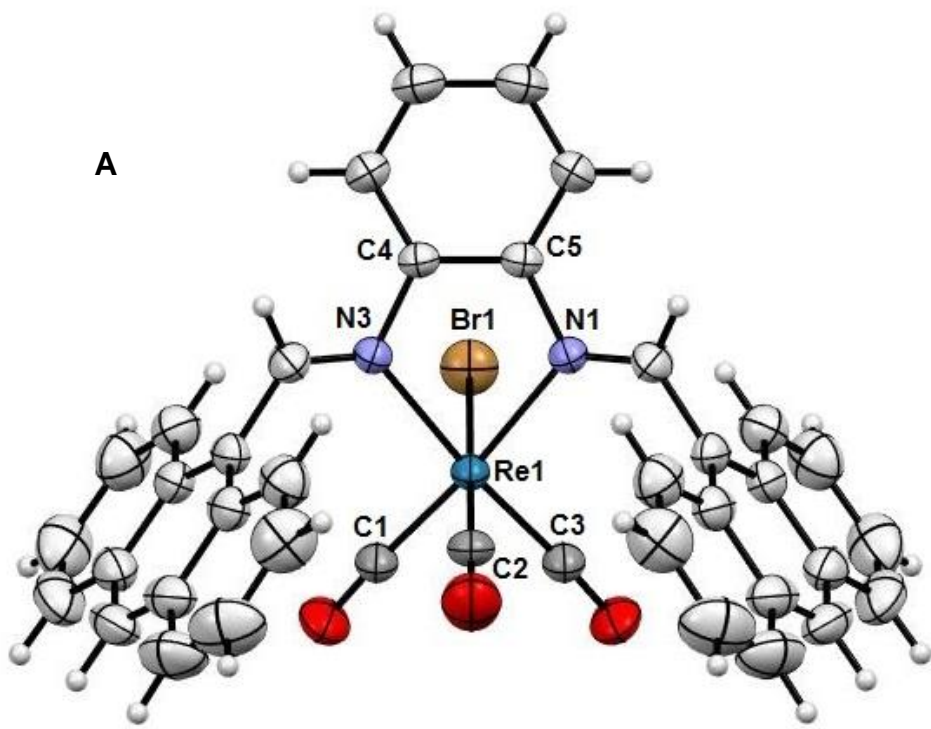


Figura 80. Celdas unitarias de los compuestos **Re-L1(a)**, **Re-L2(b)** y **Re-L4(c)**.

Tabla 10. Sistemas cristalinos y grupos espaciales de los compuestos Re-L1 , Re-L2 y Re-L4 .		
Compuesto	Sistema cristalino	Grupo espacial
Re-L1	Rómbico	$Pmn2_1$
Re-L2	Triclínico	P-1
Re-L4	Monoclínico	$P2_1/c$

La geometría adoptada alrededor del centro metálico de los complejos **Re-L1**, **Re-L2** y **Re-L4** es pseudooctaédrica, definida por los ángulos del eje axial Br1-Re1-C1 (180° , 179.2° y 177.9°) y ecuatoriales C1-Re1-N1 (174.1° , 169.7° y 174.7°) y C3-Re1-N3 (174.4° , 174.6° y 172.6°). Las estructuras moleculares se muestran en la Figura 81 y los ángulos en la Tabla 11.



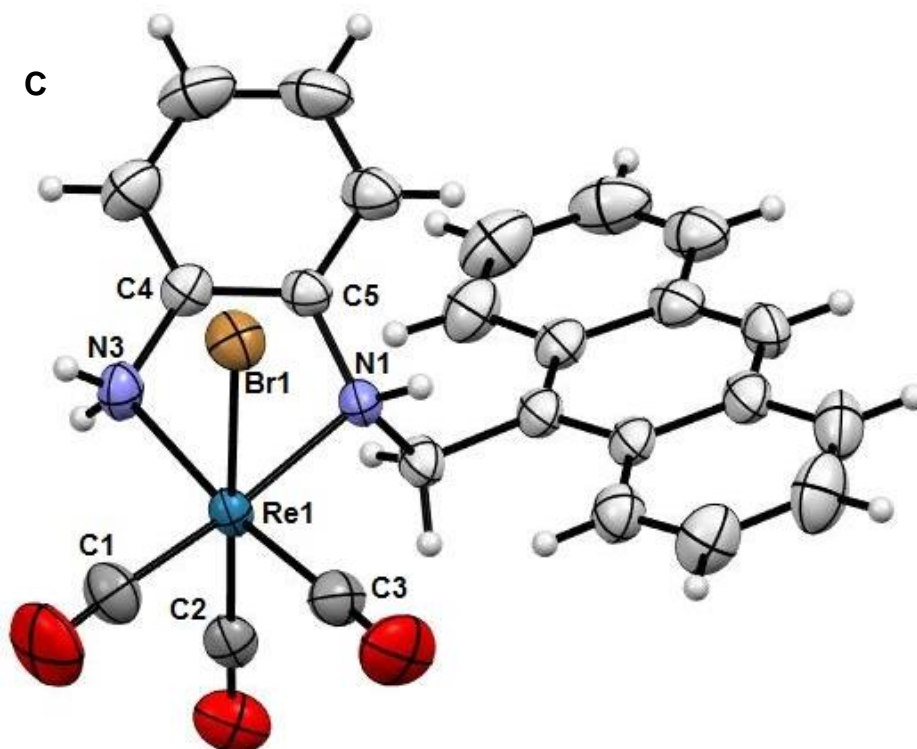
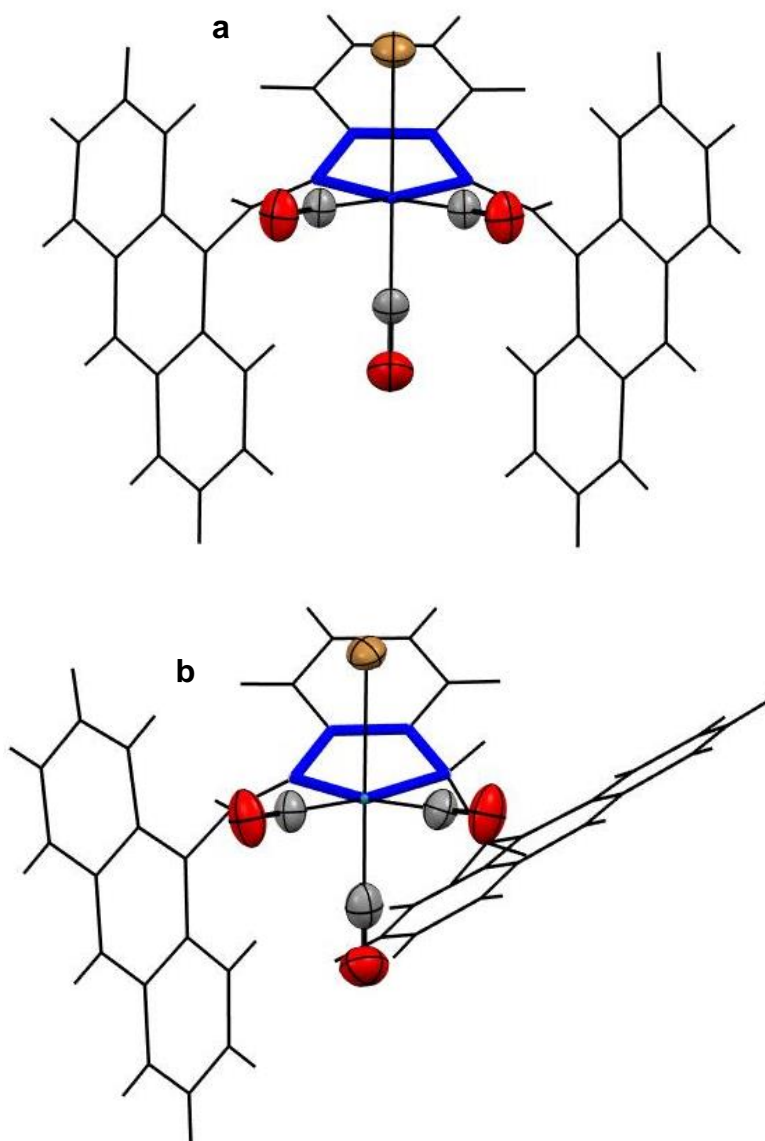


Figura 81. Estructuras moleculares (ORTEP's al 50%) de los complejos **Re-L1**(A), **Re-L2**(B) y **Re-L4**(C).

Complejo	Ángulos (°)		
	Br1-Re1-C2	C1-Re1-N1	C3-Re1-N3
Re-L1	179.96(15)	174.37(12)	174.37(12)
Re-L2	179.2(2)	169.7(2)	174.6(2)
Re-L4	177.9(1)	174.7(2)	172.6(2)

Por otro lado, debido a la quelatación de los ligantes bidentados correspondientes, se observa la formación de un metalaciclo de cinco miembros formado por la coordinación de los ligantes a través de los átomos de N hacia el centro metálico de Re(I). Un aspecto importante como se muestra en la Figura 82, es que la conformación adoptada por el anillo de estos compuestos es de tipo sobre, dejando de manifiesto que a pesar de estar restringido por la hibridación sp^2 (**Re-L1**) de la cadena espaciadora aromática y en algunos casos del N con hibridación sp^3 (**Re-L2** y **Re-L4**) tienen cierta flexibilidad, ya que se podía esperar para el caso del ligante de tipo diimina que el metalaciclo formado fuera plano debido a las

hibridaciones sp^2 de los nitrógenos y de los carbonos vecinos inmediatos. En la Tabla 12, se muestran los ángulos de mordida de los complejos, donde se puede apreciar que conforme aumenta el número de enlaces Re-I-N, donde el nitrógeno posee orbitales con hibridación sp^3 , el ángulo de mordida aumenta.¹¹¹



¹¹¹ Hayes, T. R.; Bottorff, S. C.; Slocumb, W. S.; Barnes, C. L.; Clark, A. E.; Benny, P. D. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 1134.

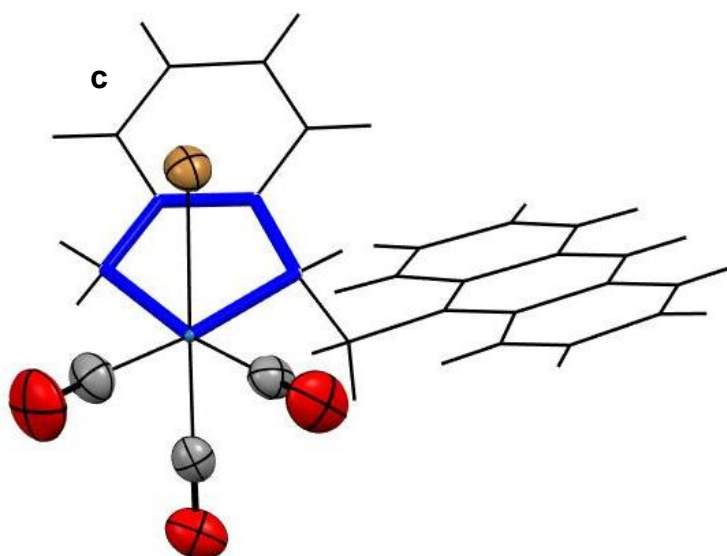


Figura 82. Conformación de los metalociclos presentes en los compuestos **Re-L1(a)**, **Re-L2(b)** y **Re-L4(c)**.

Otro aspecto importante que cabe remarcar dentro de estas estructuras obtenidas es que los tres compuestos organometálicos contienen el fragmento tricarbonilado en una isomería facial, es decir, los carbonilos se encuentran distribuidos en los tres vértices de una de las caras del octaedro, lo cual corrobora lo observado por espectroscopía infrarroja. De estos tres carbonilos, dos de ellos se encuentran en posición *trans* a los átomos de nitrógeno, mientras el tercero se encuentra en posición *trans* al bromo.

Respecto a las distancias de enlace, en la Tabla 10, se presentan las de alrededor del centro metálico. Para el complejo **Re-L1** se puede notar que las distancias Re1-C1 y Re1-C3 (*trans* a N), son iguales con un valor de 1.903(3); mientras que la distancia Re1-C2, *trans* a Br, es de 1.902(6). Estas distancias resultaron ser menores con respecto a su análogo, donde el puente es una cadena alifática,⁸² lo que sugiere que los ligantes con un puente aromático rígido genera un mejor efecto de retrodonación con respecto a los carbonilos en posición *trans* a los N del ligante como resultado de la rigidez de este, lo que hace que el traslape del orbital del par electrónico de los N con el orbital $d_{x^2-y^2}$ del metal sea más eficiente para estos ligantes que aquellos que tienen mayores grados de libertad. Por otro lado, en el compuesto **Re-L2** al tener una combinación de N con hibridación sp^2 y sp^3 , las longitudes de enlace C3-Re1 y C1-Re1 presentan una longitud de enlace menor en comparación con la imina de su

homólogo alifático, mientras que una distancia mayor para su homólogo con amina secundaria alifática, esto indicaría que en el ligante rígido el Nsp^2 genera un mejor efecto de retrodonación hacia el CO en posición *trans* a él. Finalmente, para el complejo **Re-L4** donde se tienen dos N con hibridación sp^3 las distancias de enlace C1-Re1 de 1.918(5) y en C3-Re1 de 1.896(3), mayor con el N de la amina secundaria y menor con el N de la amina primaria, respecto al ligante de tipo diamina secundaria alifática, esto como resultado de un mejor efecto de donación σ por parte de las aminas secundarias y aun mejor donde se tienen aminas aromáticas.

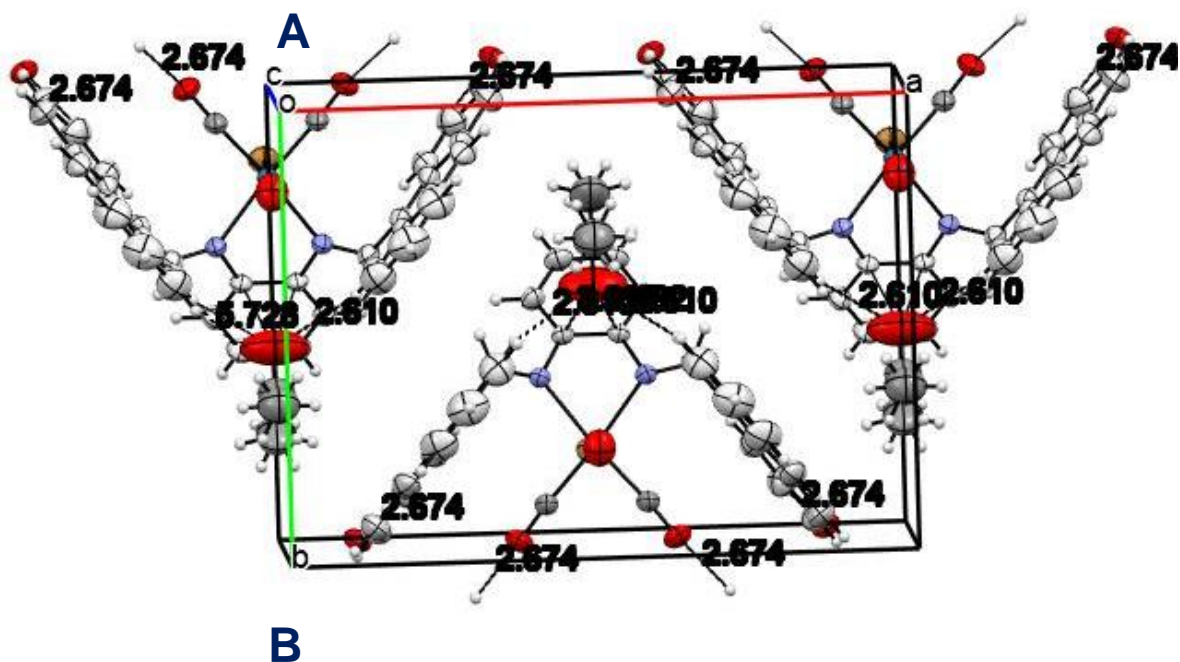
De igual manera se compararon las longitudes de enlace Re1-N1 y Re1-N3 en el que se observa un comportamiento similar entre los nitrógenos de iminas/aminas aromáticas y alifáticas. Sin embargo, en los ligantes con el puente aromático la longitud tiende a ser ligeramente menor debido a que son mejores ligantes de tipo blando que los alifáticos.

Tabla 12. Distancia de enlace seleccionadas y ángulo de mordida de los complejos							
Complejo	Enlaces (Å)						Ángulo de mordida N3-Re1-N2
	C1-Re1 trans a N1	C2-Re1 trans a Br	C3-Re1 trans a N3	Br1-Re1	Re1-N1	Re-N3	
Re-L1	1.903(3)	1.902(6)	1.903(3)	2.610(8)	2.218(2)	2.218(2)	73.56(12)°
Re-L2	1.925(5)	1.914(7)	1.908(5)	2.6147(5)	2.257(4)	2.211(4)	75.1(1)°
Re-L4	1.918(5)	1.912(5)	1.896(3)	2.6156(6)	2.230(3)	2.225(3)	76.3(1)°

Respecto a los ángulos de mordida se puede observar una tendencia en el aumento del tamaño del ángulo con el aumento de número de N con hibridación sp^3 siendo consistente con el hecho de que un orbital sp^3 es de mayor longitud que un sp^2 . Sin embargo, al ser comparados con los ligantes alifáticos se puede notar que en ese caso los ángulos de mordida resultan ser mayores que en los que se tiene un anillo aromático como puente, esto como resultado de la rotación restringida del puente aromático (C aromáticos sp^2) que en

comparación del ligante alifático al tener los C alifáticos sp^3 le permite un mayor rango de apertura.¹¹²

Finalmente, el análisis de las interacciones supramoleculares de las estructuras cristalinas (Figuras 83A, 83B y 83C) mostró que los tres compuestos presentan interacciones intermoleculares. No obstante, de acuerdo con las mediciones obtenidas con el programa Mercury se concluye que dichas interacciones son el resultado mismo del empaquetamiento de la celda unitaria y no de algún efecto electrónico, dado que las distancias son iguales o menores que la suma de sus radios atómicos de Van der Wals.¹¹³



¹¹² a) Machura, B.; Wolff, M.; Benoist, E.; Coulais, Y. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 724, 82. b) Machura, B.; Wolff, M.; Jaworska, M.; Lodowski, P.; Benoist, E.; Carrayon, C.; Mazurak, Z. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3068. c) Machura, B.; Kruszynski, R. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4161.

¹¹³ Batsanov, S. S. *Inorg. Mater.* **2001**, 37, 871.

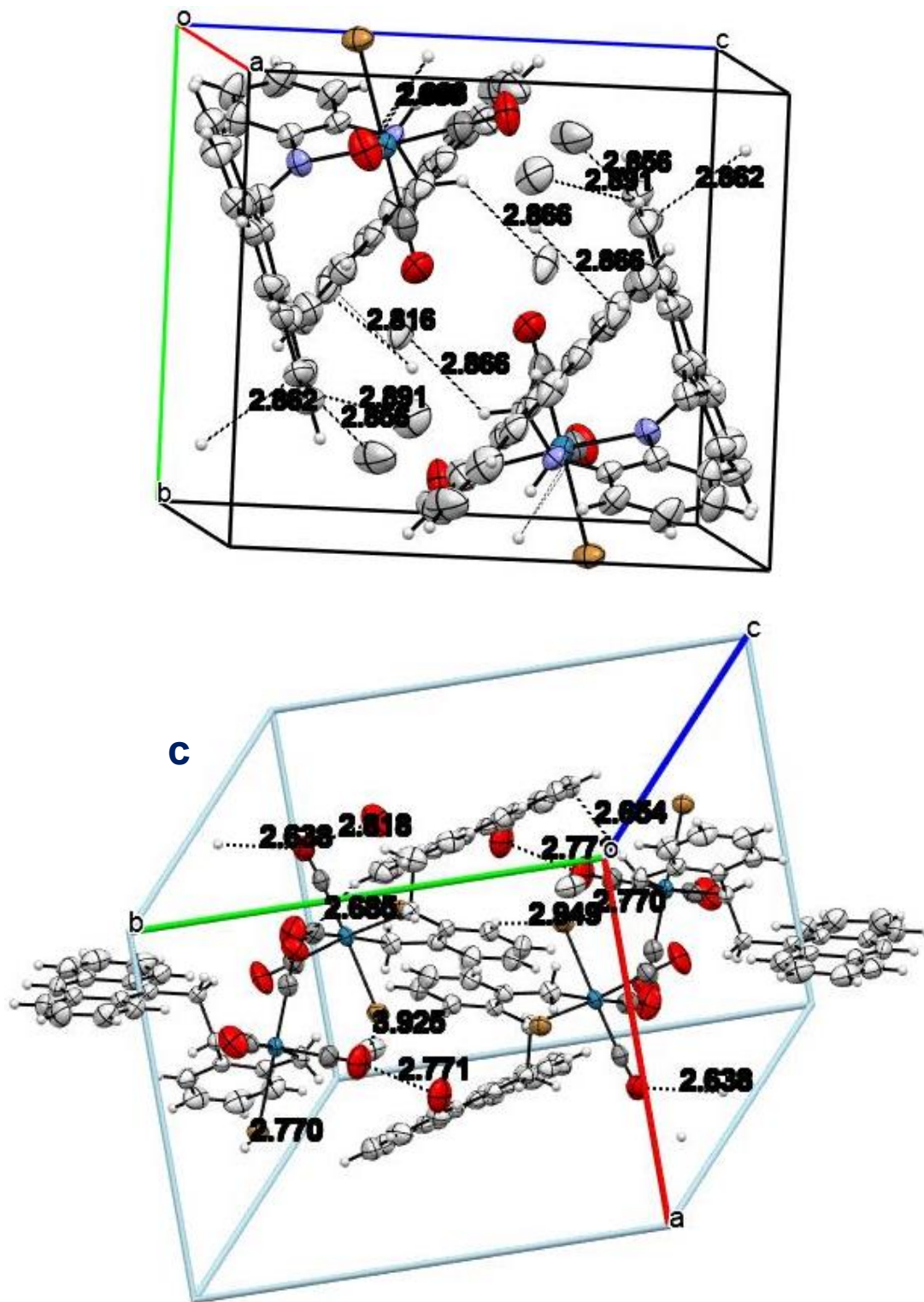


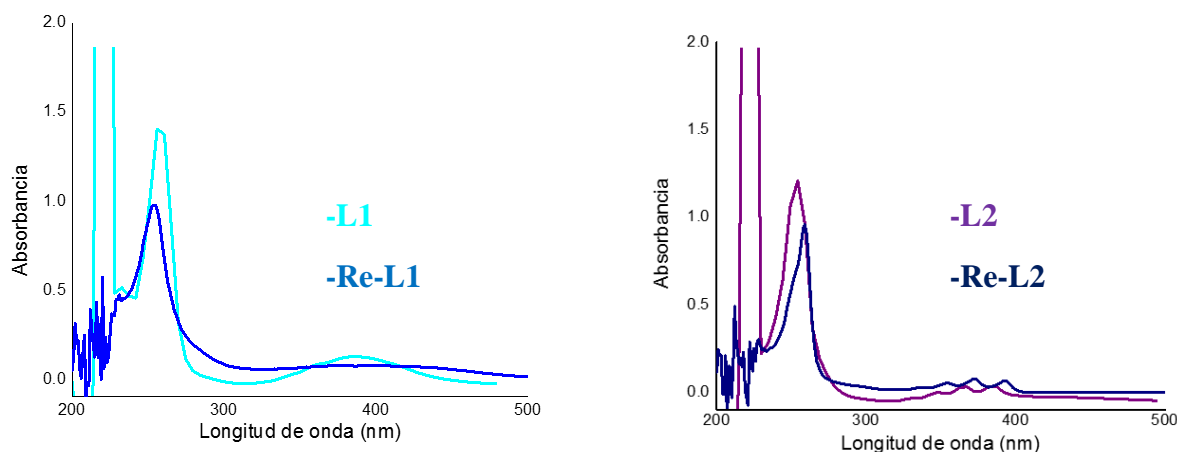
Figura 83. Interacciones intermoleculares presentes en el empaquetamiento de los compuestos Re-L1 (A), Re-L2 (B) y Re-L4 (C).

6.- Estudios de luminiscencia

6.1. Ultravioleta visible (UV_{vis})

Para este estudio se hicieron los análisis por la técnica de ultravioleta visible tanto de los ligantes libres como de los compuestos organometálicos, para así poder comparar cada uno de los comportamientos ligante libre y ligante coordinado por esta espectroscopía. Las disoluciones se realizaron en diclorometano, disolvente en el que los compuestos eran mayormente solubles y en el que se observó una descomposición en disolución más lenta. La concentración que se manejó fue de 1×10^{-5} M, concentración utilizada en experimentos antes ya reportados.¹¹⁴

En la figura 84 se observan los espectros de los ligantes libres en comparación con los compuestos organometálicos.



¹¹⁴ a) Kitanovic, I.; Can, S.; Alborzinia, H.; Kitanovic, A.; Pierroz, V.; Leonidova, A.; Gasser, G. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2496. b) Sun, Y.; Wang, L.; Zhou, J.; Qin, D.; Duan, H. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, e5945.

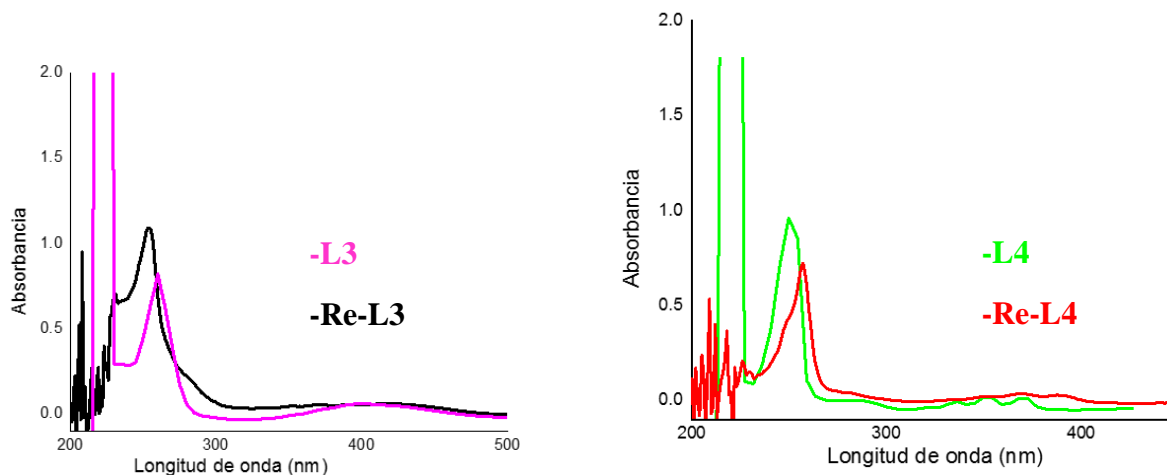


Figura 84. Espectros de UV-Visible en CH_2Cl_2 de los ligantes libres y su respectivo compuesto organometálico.

En ambos espectros se observan dos conjuntos de bandas de absorción enlistadas en la Tabla 11. Estos conjuntos se han designado como λ_A (250-270 nm) y λ_B (340-450 nm) para los ligantes libres y compuestos organometálicos.

Tabla 11. Bandas de absorción de ligantes libres y compuestos organometálicos							
Compuesto	λ_A	λ_B	ϵ a 1×10^{-5} M de λ_A	Compuesto	λ_{A1}	λ_{B1}	ϵ a 1×10^{-5} M de λ_{A1}
L1	262	400	166791	Re-L1	255	405	97645
L2	255	350, 370, 390	217189	Re-L2	257	354, 373, 393	76117
L3	260	403	95385.37	Re-L3	254	430	107934
L4	257	350, 367, 387	107251.1077	Re-L4	259	354, 372, 393	95731

En la Tabla 12 se enlistan los desplazamientos entre las lambdas máximas de absorción de los ligantes libres respecto a los compuestos organometálicos correspondientes. En el conjunto de bandas de absorción λ_A se observa un desplazamiento hipsocrómico para los complejos **Re-L1** y **Re-L3** y un efecto batocrómico para los complejos **Re-L2** y **Re-L4**, cada uno respecto de su correspondiente ligante libre. Por otro lado, en el conjunto λ_B se tiene un efecto hipsocrómico para **Re-L1** y un efecto batocrómico para **Re-L2**, **Re-L3** y **Re-**

L4. Como se muestra en la tabla, ambos conjuntos de señales se deben a transiciones de electrones en orbitales π a orbitales π^* (λ_A) y de electrones n a orbitales π^* (λ_B). Este comportamiento ya ha sido estudiado para ligantes y complejos de estructura similar, donde las transiciones de tipo $\pi - \pi^*$ son causadas por la presencia de dobles enlaces que se encuentran en la parte estructural policíclica aromática del ligante coordinado al metal, para estos casos las del fragmento antraceno mientras que las bandas del conjunto λ_B son transiciones que van de orbitales n a orbitales π^* generadas por la presencia de los electrones libres sobre los grupos funcionales nitrogenados (grupos amina e imina) presentándose en longitudes de onda grandes (menos energéticas) además de ser de baja intensidad debido a la baja probabilidad de realizar el salto electrónico.

Tabla 12. Comparación entre las longitudes de onda de absorción de los ligantes libres y los compuestos metalados utilizando las longitudes de onda máximas (nm).						
	Transición $\pi \rightarrow \pi^*$			Transición de n $\rightarrow \pi^*$		
	Ligante (λ_{max})	C. organometálico (λ_{max})	Δ	Ligante (λ_{max})	C. organometálico (λ_{max})	Δ
L1 \rightarrow Re-L1	262	255	-7	400	405	5
L2 \rightarrow Re-L2	255	257	2	370	373	3
L3 \rightarrow Re-L3	260	254	-6	403	430	27
L4 \rightarrow Re-L4	257	259	2	367	372	5

Los resultados también indican que los compuestos donde hay un desplazamiento de las bandas de absorción (λ_A) hacia longitudes de onda menores son aquellos complejos donde el ligante tiene un grupo funcional de tipo amina secundaria como **Re-L2** y **Re-L4**, mientras que para las bandas de absorción del grupo λ_B , todas se desplazan a mayores longitudes de onda (efecto batocrómico). Esto último es un comportamiento esperado que consiste en observar un desplazamiento a mayores longitudes de onda (idealmente), resultado de los ligantes libres al coordinarse con el centro metálico generando una deformación estructural metal-ligante permitiendo este tipo de transiciones. El efecto observado se le denomina transferencia de carga y en estos casos en particular ocurre la transferencia de carga metal-ligante (MLCT). Estas bandas (λ_B) están bien estudiadas para sistemas similares donde su característica principal es aparecer a una longitud de onda que oscila desde los 350

a 550 nm dependiendo del sistema aromático y del tipo de núcleo presente en los complejos organometálicos.¹¹⁵

6.2. Fluorescencia en disolución

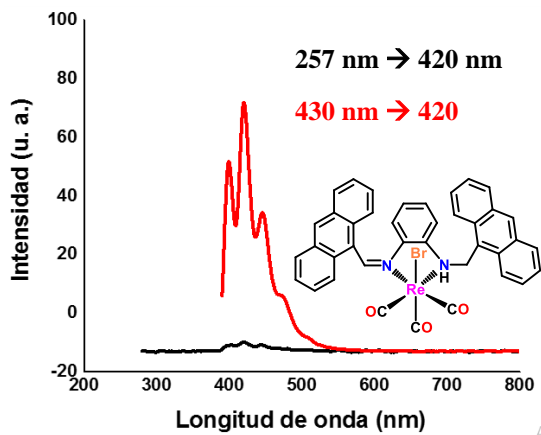
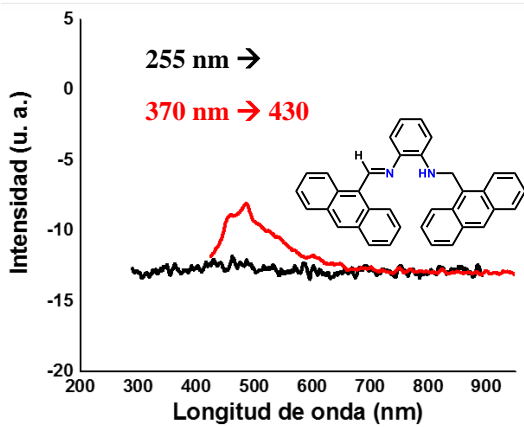
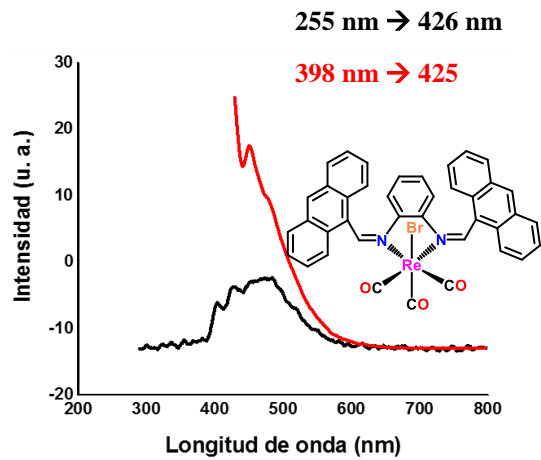
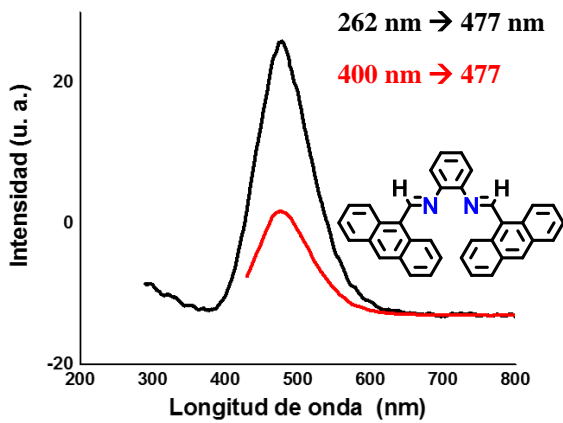
Un efecto esperado para los compuestos propuestos era que estos presentaran fluorescencia por lo que se irradiaron con luz ultravioleta (254 y 365 nm) y se observó que algunos de ellos emitían luz (Figura 85 y 86). Para determinar dicha propiedad se realizaron análisis por espectroscopía de fluorescencia en disolución.



Figura 86. Disolución de complejos organometálicos (1×10^{-5} M) en diclorometano bajo irradiación ultravioleta (352 nm).

Los análisis se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones en que se realizaron los análisis de UV_{vis}, es decir, usando diclorometano como disolvente a una concentración de 1×10^{-5} M además de utilizar dos longitudes de onda máximas de cada compuesto. Los resultados se muestran a continuación en los espectros de emisión de cada uno de los compuestos (Figura 87).

¹¹⁵ Rieger, R.; Müllen, K. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 315.



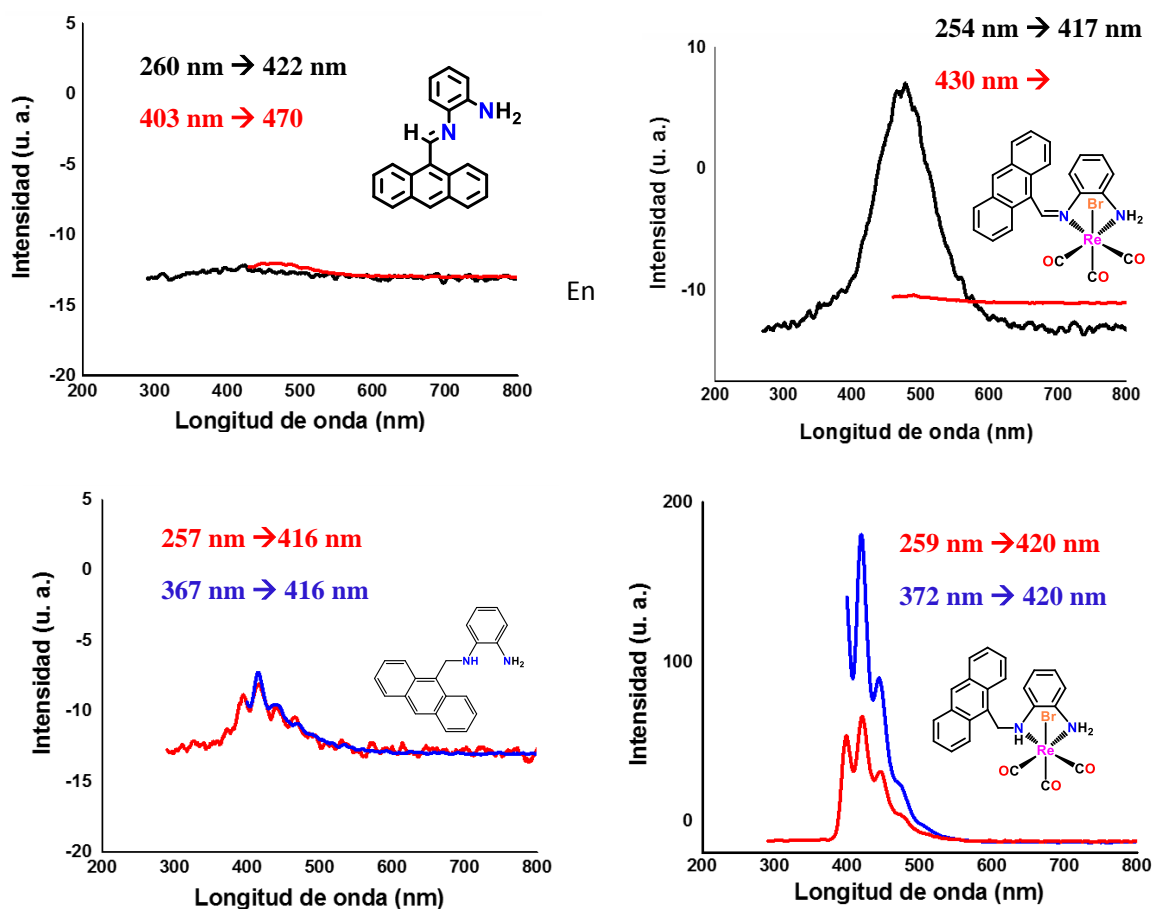


Figura 87. Espectros de emisión de fluorescencia de los ligandos libres (izquierda) y sus respectivos complejos organometálicos (derecha) en disolución de diclorometano a una concentración de 1×10^{-5} M.

En primera instancia, la intensidad de fluorescencia en los espectros de los complejos organometálicos es mayor en comparación con la observada en los ligandos libres siendo intensidades relativamente bajas. Esto indica que la actividad fluorescente en los complejos organometálicos se ve favorecida por la coordinación de los ligandos libres hacia el centro metálico, este comportamiento no es de extrañarse puesto que existen transferencias o transiciones electrónicas entre metal y ligante, manifestándose con la emisión de luz bajo irradiación ultravioleta, o bien tornando coloridas las disoluciones. En la tabla 13 se enlistan los resultados de los espectros de fluorescencia.

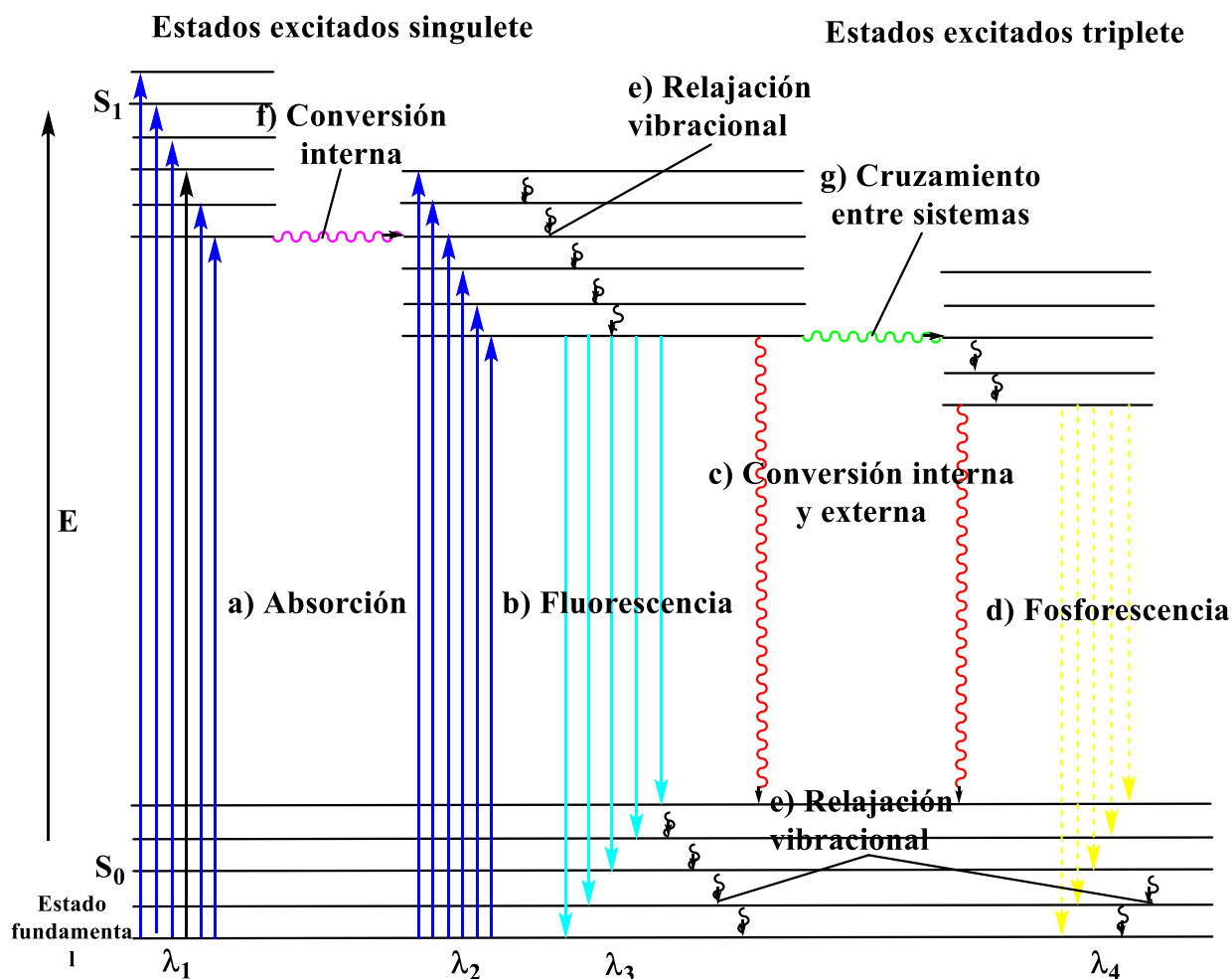
Tabla 13. Bandas de emisión de fluorescencia de ligantes y complejos organometálicos						
Compuesto	λ de absorción 1	λ de emisión 1	Δ	λ de absorción 2	λ de emisión 2	Δ
L1	262	477	215	400	477	77
L2	255	-----	-----	370	430	60
L3	260	422	162	403	470	67
L4	257	395, 416, 440	159	367	416	49
Re-L1	255	403, 426, 469	214	398	425, 451	27
Re-L2	257	401, 420, 443	163	373	398, 420, 446	47
Re-L3	254	477	223	430	-----	-----
Re-L4	259	398, 420, 446	158	372	398, 420,446	45

Es bien sabido que el fragmento aromático antracénilo fomenta el efecto de fluorescencia en los compuestos que lo poseen en su estructura, esto debido a que dicho fragmento presenta un hueco óptico mostrando sus bandas de absorción α y β en 380 y 250 nm donde emite a 400-500 nm y es, por tanto, un emisor de luz azul congruente con lo observado bajo la irradiación de luz ultravioleta.^{116, 111}

Como la teoría lo indica, la fluorescencia es un proceso de emisión en el cual las moléculas son excitadas por la absorción de radiación electromagnética. Las especies excitadas se relajan al estado fundamental liberando su exceso de energía en forma de fotones (Esquema 11). Suponiendo que una molécula absorbe radiación (Esquema 11 inciso a) y pasa desde su estado electrónico fundamental S_0 hasta un estado electrónico excitado S_1 . Una vez que la molécula se sitúa en S_1 esta puede retornar al estado fundamental mediante emisión de radiación (Esquema 11 inciso b) o no radiante (Esquema 11 inciso c). El tiempo de vida media de estos estados excitados, son del orden de 10^{-9} s. Este tiempo, a escala molecular es relativamente grande, ya que es suficiente como para que la molécula puede efectuar una gran cantidad de vibraciones (10^{-14} s), rotaciones (10^{-12} s), o choques (10^{-10} s) con otras moléculas. Por lo tanto, la molécula en el estado electrónico excitado puede transferir el exceso de energía de vibración que posee, como energía cinética o de rotación, a sí misma o a las moléculas que le rodean (transiciones no radiantes, Esquema 11 inciso c). Esta energía se transforma en energía térmica. La molécula electrónicamente excitada cae al nivel

¹¹⁶ Lees, A. J. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 711.

fundamental de vibración $v = 0$ del estado S1 (Esquema 11 inciso f), antes de que remita el fotón. A continuación, la molécula emite el fotón por lo que la molécula cae al estado electrónico fundamental, pero a niveles vibracionales excitados (Esquema 11, inciso e). De nuevo, el exceso de energía de vibración se transforma en energía térmica. La anterior descripción explica porque el espectro de fluorescencia o emisión tiene lugar siempre a menor energía que el espectro de absorción. Cuando se observa este comportamiento donde las bandas de fluorescencia molecular están formadas principalmente por bandas que tienen longitudes de onda más largas y, por tanto, energías menores que la banda de radiación responsable de su excitación se le llama desplazamiento de Stokes. Dicho esto, la región en que las moléculas reportadas que presentan fluorescencia se encuentran arriba de los los 400 nm (λ_3), mientras que su banda de absorción oscila desde 259 ± 5 nm (λ_1) y 400 ± 30 nm (λ_2) (ver Tabla 13)



Esquema 11. Diagrama parcial de energía para un sistema fotoluminiscente.

De acuerdo con esta descripción y con base en lo observado experimentalmente se infiere que de los compuestos obtenidos, el **L1** y los complejos **Re-L2** y **Re-L4** presentan el efecto de fluorescencia debido a que cuando se generan los estados excitados $\pi \rightarrow \pi^*$ en el ligante y la transferencia de carga Metal-Ligante en el estado triplete $^3(\text{MLCT})$ en los complejos metálicos la energía liberada para su regreso al estado fundamental es mediante la vía de emisión de fluorescencia, siendo esta más rápida y eficiente que la pérdida de energía por efectos rotacionales, vibracionales o de colisiones con las moléculas del medio en que se encuentran. Por otro lado, los ligantes **L2**, **L3** y **L4** así como los complejos **Re-L1** y **Re-L3** carecen de este fenómeno debido a que para estos ejemplos la energía liberada para regresar del estado excitado al estado fundamental se da por la vía de conversión interna o externa no

radiante, donde la relajación vibracional no radiante es tan eficiente que la transición de las moléculas en estado excitado al estado fundamental es tan rápido (orden de 1×10^{-15} s) que no se alcanza a observar el fenómeno de fluorescencia. De esta manera se puede explicar lo observado experimentalmente además de la posibilidad del efecto quenching de fluorescencia, el cual se refiere al proceso que provoca una disminución de la intensidad de fluorescencia de una sustancia dada. El quenching puede ser resultado de varios mecanismos que incluyen reacciones de los estados excitados, transferencia de energía, formación de complejos y quenching por colisiones.¹¹⁷

¹¹⁷ Handbook of fluorescence spectra in aromatic molecules, Berlman, LB., Academic Press, New York, Vol. 1 (1965), Vol. II (1971).

En estos experimentos se observó que el compuesto que mejor presentó esta propiedad fue el complejo **Re-L4** por lo que se realizó nuevamente el análisis en diferentes disolventes (Figura 88). La radiación de las disoluciones bajo luz ultravioleta (Figura 89) muestra una variación en la tonalidad del color azul dependiendo del disolvente. Este comportamiento se le atribuye a la polaridad del disolvente ya que esta propiedad afecta las bandas de absorción y emisión de los electrones.

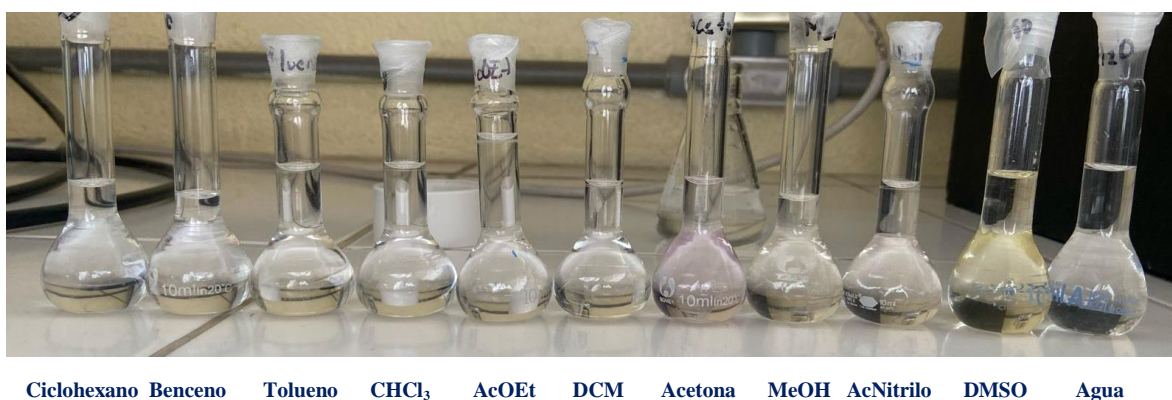


Figura 88. Disoluciones 1×10^{-5} M del complejo **Re-L4** en diferentes disolventes.



Figura 89. Disoluciones 1×10^{-5} M del complejo **Re-L4** en diferentes disolventes irradiadas con luz ultravioleta.

Primero, se realizó el análisis UV vis en cada uno de los disolventes utilizando una concentración 1×10^{-5} M para determinar las bandas de absorción. Los espectros de absorción (UV vis) en diferentes disolventes se muestran en la Figura 90.

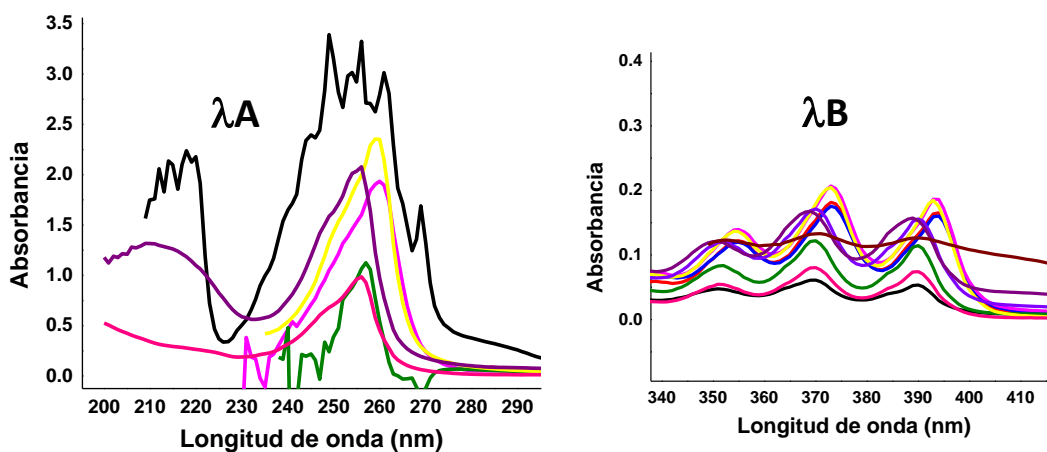
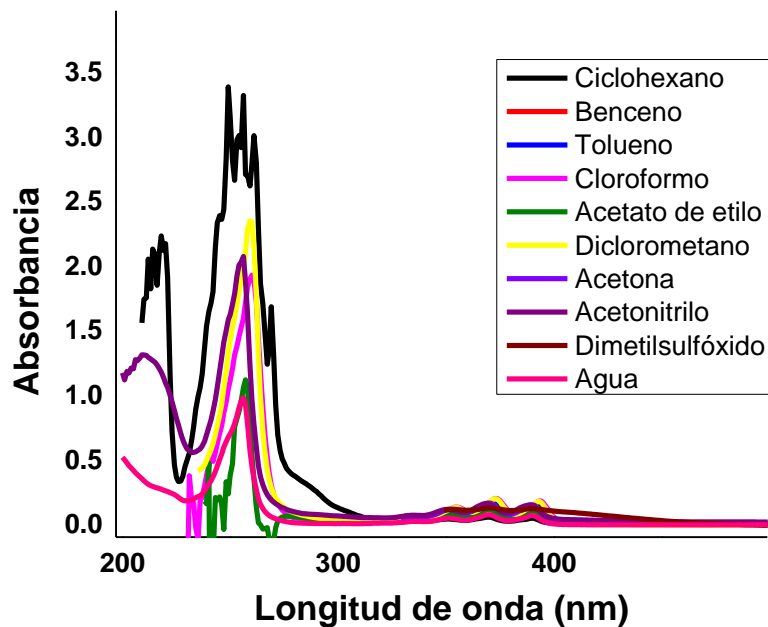


Figura 90. Espectro UV-vis del compuesto **Re-L4** en diferentes disolventes a una concentración 1×10^{-5} M.

En la figura de arriba, el espectro muestra dos grupos de bandas de absorción λA (240-265 nm) y λB (350-400 nm) en los disolventes ciclohexano, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, acetonitrilo y agua; mientras que para los disolventes benceno, tolueno, acetona y DMSO únicamente se observa el conjunto λB debido a que estos disolventes tienen bandas de absorción en la región λA del espectro. Los resultados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Datos espectroscópicos en UV-Vis para el complejo Re-L4 en diferentes disolventes				
Disolvente	$\lambda_{A\text{máxima}}$ (nm)	ϵ a 1×10^{-5} M de λ_A	$\lambda_{B\text{máxima}}$ (nm)	ϵ a 1×10^{-5} M de λ_B
Ciclohexano	256	332500	370	5990
Benceno	-	-	373	18110
Tolueno	-	-	373	17590
Cloroformo	260	194300	373	20990
Acetato de etilo	256	112000	370	12370
Diclorometano	260	236500	373	20700
Acetona	-	-	370	17330
Acetonitrilo	256	207100	368	16940
DMSO	-	-	370	13280
Agua	256	100200	370	8080

Posteriormente se realizaron los experimentos de fluorescencia bajo las mismas condiciones utilizando la longitud de onda máxima del conjunto λ_B como onda de excitación. Los espectros se muestran en la Figura 91. En el espectro se muestran las bandas de absorción, así como las de emisión, efecto esperado ya que la teoría indica que un espectro de emisión de fluorescencia aparece como una imagen especular de uno a otro con una superposición que ocurre en la línea de resonancia, esto debido a que las diferencias de energía entre los estados vibracionales es aproximadamente el mismo, tanto para el estado fundamental como para el excitado. Esto se observa en el espectro, donde las bandas de fluorescencia molecular están formadas principalmente por bandas que tienen longitudes de onda más largas y, por tanto, energías menores que la banda de radiación responsable de su excitación (desplazamiento de Stokes).

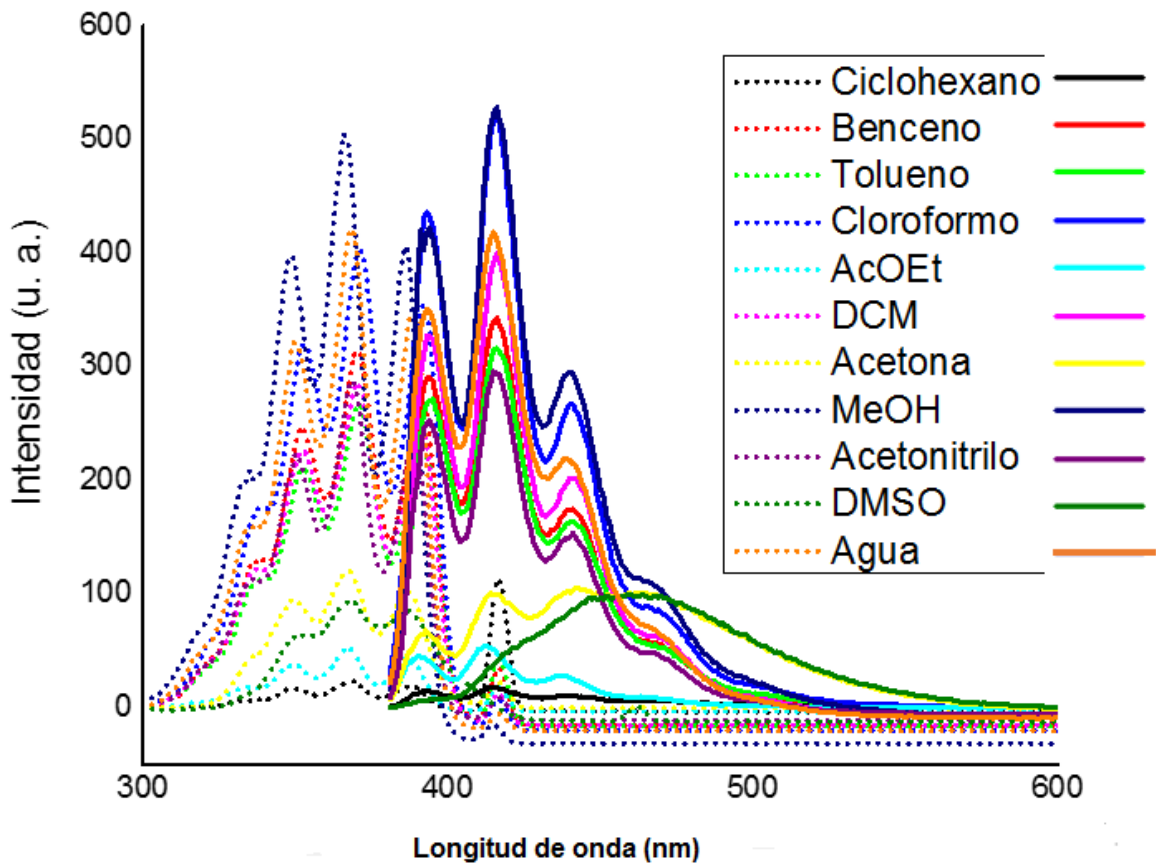


Figura 91. Espectros de absorción (línea punteada) y de fluorescencia (línea continua) del complejo **Re-L4** en diferentes disolventes a una concentración 1×10^{-5} M.

Con base en estos resultados (Tabla 15) se determinó que el complejo **Re-L4** presenta una mayor fluorescencia en los disolventes metanol y cloroformo con una intensidad de 527 y 518 unidades respectivamente, seguidos por los disolventes agua, DCM, benceno, tolueno y acetonitrilo; y finalmente en menor intensidad en los disolventes acetona, DMSO, AcOEt y ciclohexano. Otro dato importante es el desplazamiento de Stokes, con un promedio de 43 nm para todos los disolventes, a excepción del DMSO que se observa la banda máxima de emisión en 463 nm con un desplazamiento de Stokes de 93 nm y una intensidad de fluorescencia de 97 unidades. El desplazamiento de Stokes similar entre los disolventes exceptuando al DMSO sugiere que la polaridad de éstos no afecta ni influye considerablemente al estado de relajación de la molécula puesto que la energía de emisión de fluorescencia recae dentro de un mismo rango. Por otro lado, en DMSO se infiere que para este caso la molécula del disolvente sí influye en el estado de relajación del estado

excitado, ya que es bien sabido que un estado excitado es más polar que el estado basal, por lo que el uso de disolventes polares como el DMSO con heteroátomos como O y S fomentan interacciones electrostáticas que estabilizan al estado excitado del complejo, es decir bajan los niveles energéticos por lo que la banda de emisión se desplaza hacia el rojo (efecto batocrómico).

Por otra parte, la diferencia de intensidad en la fluorescencia dado que no se observa una relación con la polaridad del disolvente, se sugiere que este efecto puede ser causado por un efecto de quenching estático con acetona, AcOEt y DMSO. En este efecto, la atenuación de la fluorescencia sucede por la formación de un complejo en el estado fundamental entre el fluoróforo y la molécula atenuadora, en este caso las moléculas del disolvente, por lo tanto, la intensidad de fluorescencia dependerá de la concentración de este complejo, en el que a mayor concentración del aducto la intensidad de fluorescencia disminuye. Por otro lado, para el ciclohexano el efecto de atenuación se debe a la disminución de la solubilidad del complejo en este disolvente.

Tabla 15.- Datos espectroscópicos de fluorescencia del complejo Re-L4			
Disolvente	$\lambda_{\text{máxima}}$ de absorción (nm)	$\lambda_{\text{máxima}}$ de emisión (nm)	Desplazamiento de Stokes
Ciclohexano	370	415	45
Benceno	373	416	43
Tolueno	373	416	43
Cloroformo	373	416	43
Acetato de etilo	370	412	42
Diclorometano	373	416	43
Acetona	370	415	45
Acetonitrilo	368	416	48
Dimetilsulfóxido	370	463	93
Agua	370	415	45

6.3. Conclusiones.

- ✓ Se sintetizaron cuatro ligantes nitrogenados producto de la reacción de condensación entre la *orto*-fenilendiamina y el 9-antracenaldehído y se exploró su reactividad frente al $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$.
- ✓ Se obtuvo un método para la reducción selectiva de un doble enlace en una diimina simétrica.
- ✓ Se obtuvieron cuatro compuestos organometálicos mononucleares con geometría pseudooctaédrica que contiene el fragmento *fac*- $\text{Re}(\text{CO})_3^+$ y un metalaciclo de cinco miembros con conformación de sobre.
- ✓ Los ligantes y complejos obtenidos se caracterizaron por técnicas de espectrometría de masas y espectroscopías de infrarrojo en estado sólido y disolución, RMN de ^1H y ^{13}C así como por técnicas bidimensionales como COSY, HSQC y HMBC y rayos X de monocristal.
- ✓ Se realizaron estudios de UV_{vis} y fluorescencia de los ligantes y complejos en los cuales se observó actividad fotoquímica de los compuestos organometálicos, lo que los hace posibles candidatos en aplicaciones biológicas como agentes teranósticos.

CAPITULO 7.- Sección experimental

7.1. Consideraciones generales

La obtención y manipulación de los complejos se llevó a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno, utilizando las técnicas convencionales de Schlenk. El disolvente, ciclohexano, utilizando en la síntesis de los complejos se desgasificó y secó con sodio/benzofenona. Para las cristalizaciones se utilizó etanol, metanol, cloroformo, diclorometano, acetona y hexano de grado reactivo sin ningún tratamiento previo a su uso.

Los reactivos 9-antracencarbaldehído, *o*-fenilendiamina, el NaBH₄ y el precursor metálico [ReBr(CO)₅], utilizados para la síntesis de los ligantes y sus correspondientes complejos, se adquirieron comercialmente de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación adicional. Los ligantes se sintetizaron de acuerdo con los métodos anteriormente reportados en la literatura con algunas modificaciones.

2.2. Instrumentación

7.2.1. Medición de puntos de fusión

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro marca AYSPEL aparatos MOD-PDF-A2 y se reportan sin corrección.

7.2.2. Espectrometría de masas

Los experimentos de espectrometría de masas para los ligantes se realizaron utilizando la técnica de impacto electrónico (IE⁺) mientras que para los compuestos organometálicos la técnica de bombardeo de átomos rápidos (FAB⁺) con un espectrómetro de masas Jeol JMS-SX102A con un voltaje de 10kV y matriz de alcohol *m*-nitrobencílico, en el Instituto de Química de la UNAM.

7.2.3. Espectroscopía de Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo en estado sólido se obtuvieron en un espectrofotómetro DIGILAB Excalibur FTS300MX usando la técnica en pastilla de KBr, realizados en el laboratorio de Q. Analítica de la Fac. de Ciencias Químicas de la BUAP, mientras que los estudios en disolución se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Bruker Alpha empleando una celda de ZnSe en el Lab. 3-C del Instituto de Química de la UNAM. Los desplazamientos de las bandas se reportan en número de onda en cm^{-1} .

7.2.4. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker de 500 MHz en el Centro de Química del Instituto de Ciencias de la BUAP. Todas las mediciones se realizaron a temperatura ambiente. El disolvente deuterado utilizado para los análisis fueron CDCl_3 , DMSO-d_6 y acetona- d_6 de la marca Aldrich. Los desplazamientos químicos para los núcleos ^1H y ^{13}C tienen como referencia interna al tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0$) y con una frecuencia de 500 MHz para ^1H y 75.6 MHz para ^{13}C .

Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Las abreviaturas utilizadas para describir la multiplicidad de las señales son: simple (s), doble (d), doble de dobles (dd), doble de doble de dobles (ddd), triple (t), doble de triples (td) y múltiple (m).

7.2.5. Difracción de Rayos X

Los estudios de difracción de rayos X para monocristales se obtuvieron de un difractor marca STOE, modelo Stadivari del Centro de Química de la BUAP (ICUAP). El programa utilizado para coleccionar los datos fue X-Area 1.86 mientras que la celda unitaria se resolvió con SHELXTL y OLEX2.

7.2.6. UV-Visible

Las mediciones de Ultravioleta-Visible para obtener los espectros de absorbancia en disolución se realizaron en una cubeta de cuarzo de 10 mm (3.5 ml) con tapa en diclorometano, utilizando el disolvente solo como referencia, en un espectrofotómetro marca

AGILENT, modelo Cary 5000 en el laboratorio de Q. Analítica de la Fac. de Ciencias Químicas de la BUAP, utilizando software versión 3.00.

7.2.7. Fluorescencia

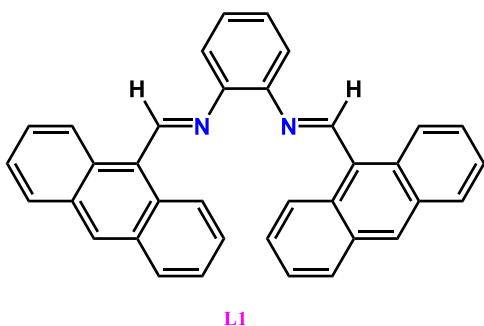
Las mediciones para la espectroscopía de fluorescencia se realizaron en una cubeta de cuarzo de 3.5 mL, utilizando diclorometano como disolvente en un fluorímetro Cary Eclipse. Los datos recolectados fueron los de emisión en unidades arbitraria (u.a.) con el software Scan versión 1.1 en el laboratorio de Bioinorgánica Aplicada el Centro de Química de la BUAP.

7.3. Métodos de Síntesis

En este apartado se detalla el procedimiento de la síntesis de los ligantes derivados del 9-antracenaldehído y *o*-fenilendiamina y sus correspondientes complejos organometálicos con el precursor [ReBr(CO)₅].

7.3.1. Obtención del ligante imínico L1

En un matraz Erlenmeyer de 125 ml, se colocaron 0.100 g (0.925 mmol) de *o*-fenilendiamina con 30 mL de MeOH. Posteriormente, se le adicionaron 0.3836 g (1.85 mmol) de antracenaldehído previamente disuelto en EtOH. Esta mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 4 horas, observándose la formación de un precipitado cristalino naranja/amarillo brillante. Una vez transcurrido este tiempo, el precipitado se filtró al vacío y se lavó con 20 ml de MeOH y 10 de EtOH dejándose a vacío durante una hora. La cristalización del ligante se llevó a cabo en CHCl₃ a temperatura ambiente y se dejó en reposo por varios días, obteniéndose cristales en forma de placas.



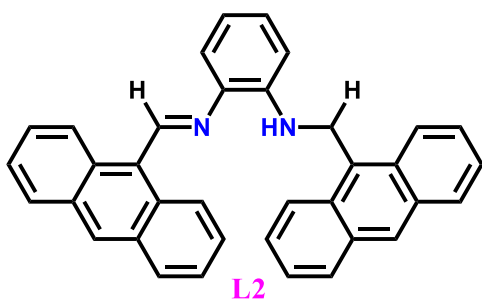
Fórmula empírica: C₃₆H₂₄N₂. **Masa molecular:** 484.19 g/mol. **Rendimiento:** 73% (0.654 g). **P.f.:** 210-212°C. El ligante es medianamente soluble en disolventes orgánicos poco polares (hexano, ciclohexano, tolueno, benceno) y altamente soluble en DCM, cloroformo, THF, acetona, acetonitrilo y acetato de etilo a t.a. **m/z=** 484. **IR (KBr) ν_{\max} :** 3044-

3026 (d), 1619 (f), 1438 (m), 887 (m), 733 (f). **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ :** 9.97

(s, 1H, H11-imínico), 8.84 (d, $^3J= 8.5$ Hz, 2H, H1, H8-antraceno), 8.50 (s, 1H, H10-antraceno), 7.97 (d, $^3J= 8.5$ Hz, 2H, H4, H5-antraceno), 7.49 (m, 1H, H14), 7.45 (m, 1H, H13), 7.37 (dd, $^3J= 8$ Hz, $^4J= 2.5$ Hz, H3, H6-antraceno), 7.10 (dd, $^3J= 9$ Hz, $^4J= 1.5$ Hz, 2H, H2, H7-antraceno) ppm. **RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl $_3$, TMS) δ :** 161.78 (s, C=N), 145.55, 131.30, 130.71, 130.68, 128.89, 127.59, 127.18, 126.86, 125.44, 125.25, 121.16 (s, C $_{aromáticos}$), ppm.

7.3.2. Reducción del ligante L1 a la amina secundaria a L2

En un matraz Erlenmeyer de 250 mL, se colocó 1g (2.0654 mmol) del compuesto **L1** con 150 mL de una mezcla de DCM/MeOH (70:30 mL, v/v) y se le adicionaron directamente 1.5 g de NaBH $_4$ (40.45 mmol) a temperatura ambiente y agitación constante. Al cabo de 4 horas, se observó un cambio de color en la disolución, pasando de naranja claro a naranja intenso, y conforme transcurría la reacción se iba tornando más intenso. La disolución se mantuvo en agitación durante 14 horas más, 18 horas en total, tiempo en el que ya no se observaba ningún cambio de color, observándose la presencia de un precipitado cristalino color rojo sangre. Pasado ese tiempo, el producto se filtró al vacío y se lavó con MeOH frio, obteniéndose un sólido cristalino color rojo sangre. La cristalización del ligante se llevó a cabo en cloroformo a t.a. por evaporación lenta del disolvente durante varios días y por recristalizaciones con DCM/Hexano (en proporción 9/1 m:v), obteniéndose cristales en forma de erizos color rojo intenso.



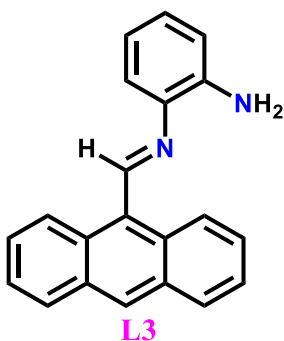
Fórmula empírica: C $_{36}$ H $_{26}$ N $_2$. **Masa molecular:** 486.21 g/mol. **Rendimiento:** 89% (0.893 g). **P.f.:** 217-219°C. El ligante es soluble en todos los disolventes orgánicos. **m/z=** 486. **IR (KBr) ν_{max} :** 3395 (d), 3086-3023 (d), 2920--2847 (d), 1623 (d), 1585 (f), 1320 (m), 1041 (m), 891 (m), 729 (f).

RMN- 1H (500 MHz, CDCl $_3$, TMS) δ : 9.69 (s, 1H, H11-iminico), 8.48 (d, $^3J= 9$ Hz, 2H, H1, H8-antraceno), 8.43 (s, 1H, H10'), 8.36 (d, $^3J= 8$ Hz, 3H, H1', H8'-antraceno, H10), 8 (d, $^3J= 8$ Hz, 2H, H4', H5'-antraceno), 7.87 (d, $^3J= 8$ Hz, 2H, H4, H5-antraceno), 7.50 (t, $^3J= 8.5$ Hz, 2H, H2', H7'-antraceno) 7.45 (t, $^3J= 8$ Hz, 3H, H3', H6'-antraceno, H14) , 7.35 (d, $^3J= 7.5$ Hz, 1H, H16), 7.23 (d, $^3J= 8$ Hz, 1H, H13) y 6.94 (t, , $^3J= 8$ Hz, $^3J= 8$ Hz, 1H, H15),

7.31 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, H3, H6-antraceno), 6.98 (t, $^3J = 8$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, H2, H7-antraceno), 5.30 (sancha, 1H, NH-amina), 5.28 (s, 2H, -CH₂-) ppm. **RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ** : 155.60 (s, C=N), 155.70, 143.31, 136.98, 130.59, 130.18, 129.68, 128.48, 129.35, 128.47, 128.14, 127.87, 127.60, 127.01, 126.52, 125.87, 125.46, 124.27, 124.16, 123.74, 123.41, 116.14, 115.64 (s, C_{aromáticos}), 40.03 (s, CH₂) ppm.

7.3.3. Obtención del ligante imínico L3

En un matraz Erlenmeyer de 100 mL con salida lateral, se colocaron 0.1 g (0.925 mmol) de *o*-fenilendiamina disuelta en 30 mL de MeOH. Posteriormente, se le adicionan 0.1918 g (0.925 mmol) de 9-antracenaldehído previamente disuelto en 20 mL de MeOH. Esta mezcla de reacción se mantuvo durante 3 horas de agitación y reflujo, observándose la formación de un precipitado color amarillo-naranja opaco. Transcurrido este tiempo, el precipitado se filtró al vacío y se lavó con 50 mL de MeOH. El compuesto se recrystalizó en MeOH caliente, obteniéndose un sólido cristalino color naranja brillante.



Fórmula empírica: C₂₁H₁₆N₂. **Masa molecular:** 296.13 g/mol.

Rendimiento: 78% (0.2137 g). **P.f.:** 160-162°C. El ligante es soluble en todos los disolventes orgánicos a t.a. **m/z= 296. IR (KBr)**

v_{max}: 2917 (d), 1849 (d), 1638 (f), 1446 (d), 1024 (m), 877 (m), 729

(f). **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ** : 9.75 (s, 1 H, H11-imina),

8.55 (s, 1 H, H10-antraceno), 8.77 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, H1, H8-

antraceno), 8.05 (d, $^3J = 8$ Hz, 2 H, H4, H5-antraceno), 7.54 (t, $^3J =$

8.5 Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H, H2, H7-antraceno), 7.52 (t, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H, H3, H6-

antraceno), 7.29 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, H17-H-anilina), 7.19 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, H15-anilina),

6.88 (t, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz 2 H, H16, H14-anilina) y 4.32 (sancha, 2 H, NH₂-anilina) ppm.

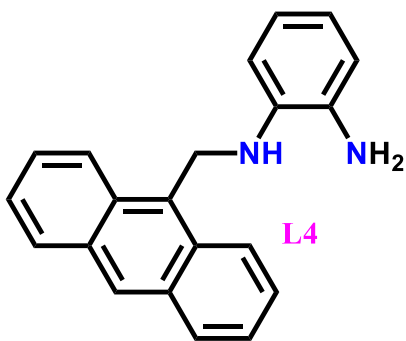
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 157.04 (s, C=N), 142.61, 138.28, 131.40, 130.69,

130.53, 129.12, 128.16, 127.91, 127.21, 125.50, 125.03, 118.63, 117.35, 115.63 (s, C_{aromáticos})

ppm.

7.3.4. Reducción del ligante L3 a la amina secundaria a L4

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml, se colocaron 0.5 g del ligante L3 (1.688 mmol) en una mezcla de MeOH/DCM (70:30 ml, v/v) y se le adicionaron directamente 0.766 g de NaBH₄ (20.25 mmol) a temperatura ambiente y agitación constante. Al cabo de 6 horas, la disolución se tornó a un color más pálido diferente (de naranja a amarillo) que el inicial. La disolución se mantuvo en agitación durante 6 horas más, 12 horas en total. Para la obtención de producto, dada la presencia de precipitado, se filtró a vacío y se lavó con 30 mL de MeOH frío obteniéndose un sólido algodonado poco denso color perlado. La cristalización del ligante se llevó a cabo en cloroformo a t.a. por evaporación lenta del disolvente durante varios días, obteniéndose cristales color ámbar en forma de erizos.



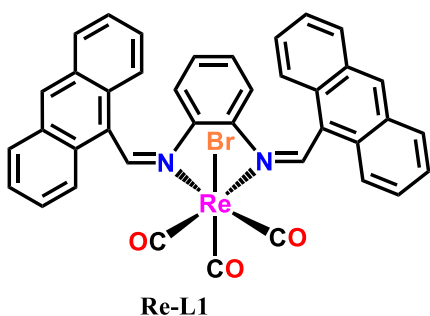
Fórmula empírica: C₂₁H₁₈N₂. **Masa molecular:** 298.15 g/mol. **Rendimiento:** 67% (0.337 g). **P.f.:** 187-189°C. El ligante es soluble en todos los disolventes orgánicos. **m/z=** 298. **IR (KBr) ν_{max} :** 3365, 3332 (m), 1604 (d), 1498 (f), 11428 (m), 1102 (d), 879 (m), 740 (f), 729 (f). **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ :** 8.50 (s, 1H, H10-antraceno), 8.29 (dd, ³J= 5.5 Hz, ³J= 1 Hz, 2H, H1, H8-antraceno), 8.10 (dd, 5 Hz (³J=5.5 Hz, ³J=2 Hz, 2H, H4, H5-antraceno), 7.50 (m, 4H, H2, H7, H3, H6-antraceno), 7.13 (dd, ³J=6.5 Hz, ⁴J= 1 Hz, 1H, H17-anilina), 7.02 (td, ³J= 6 Hz, ³J= 6 Hz, ⁵J= 1.5 Hz, 1H, H16-anilina), 6.81 (td, ³J= 6 Hz, ³J=6 Hz, ⁵J= 1.5 Hz, 1H, H15-anilina), 6.76 (dd, ³J= 6 Hz, ⁵J= 1.5 Hz, 1H, H14-anilina), 5.17 (s, 2H, H11-anilina), 3.59 (s_{Sancha}, 1H, NH), 3.20 (s_{Sancha}, 2H, NH₂) ppm. **RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ :** 138.10, 134.36, 131.59, 130.63, 129.82, 129.22, 127.97, 126.51, 125.27, 124.32, 120.81, 119.05, 116.40, 111.48 (s, C_{aromáticos}), 41.05 (s, CH₂) ppm.

7.3.5. Obtención de los compuestos organometálicos

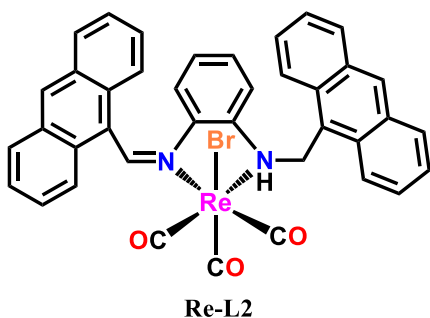
La síntesis de los complejos de fórmula general *fac*-[ReBr(CO)₃L] se llevó a cabo a partir de una mezcla equimolar entre el precursor metálico y los correspondientes ligantes en un matraz

bola de 50 ml con salida lateral que contenían las correspondientes cantidades de cada uno de ellos (ver Tabla 13). La mezcla de reacción se llevó a reflujo con atmósfera de nitrógeno y agitación constante durante 60-90 minutos en todos los casos. El tiempo de reacción fue definido al monitorear la reacción por espectroscopía infrarroja, en las cuales después de haber transcurrido dicho tiempo no se observaba presencia del precursor organometálico como materia prima. Posteriormente, las reacciones se dejaron enfriar a temperatura ambiente observándose la presencia del correspondiente precipitado. El disolvente se transfirió a un matraz Schlenk con la ayuda de una cánula para obtener el sólido del matraz de reacción. Los sólidos se lavaron por triplicado con hexano frío. Los complejos fueron obtenidos en rendimientos del 60 al 70%. Los productos obtenidos son sólidos de aspecto terroso y poco densos, adoptando una coloración distinta según el ligante (ver Tabla 5).

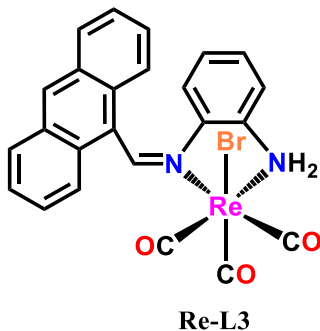
La obtención de monocristales adecuado para su estudio por difracción de rayos X fue posible para **Re-L1**, **Re-L2** y **Re-L4**. Los cristales de **Re-L1** y **Re-L2** fueron obtenidos utilizando una disolución saturada en una mezcla de disolventes de CH₂Cl₂/Acetona/Hexano (2:2:6, v/v) mientras que los cristales del complejo **Re-L4** fueron obtenidos a partir de sistemas de cristalización en cloroformo.



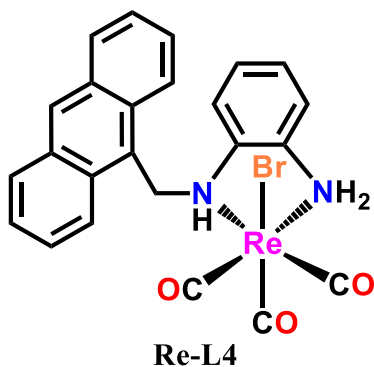
Fórmula empírica: C₃₉H₂₄BrN₂O₃Re. **Masa molecular:** 834.05 g/mol. **Rendimiento:** 62%. **P.f.:** 245-247°C(desc.). **m/z:** 755. **IR (KBr) v(CO)_{max}:** 2023 (f), 1900 (f_{ancha}). **IR (CH₂Cl₂) v(CO)_{max}:** 2030 (f), 1930 (f), 1897(m).



Fórmula empírica: C₃₉H₂₆BrN₂O₃Re. **Masa molecular:** 836.05 g/mol. **Rendimiento:** 65%. **P.f.:** 255-257°C. **m/z:** 757. **IR (KBr) v(CO)_{max}:** 2023 (f), 1909 (f), 1866 (f). **IR (CH₂Cl₂) v(CO)_{max}:** 2031 (f), 1932 (f), 1902(m).



Fórmula empírica: C₂₄H₁₆BrN₂O₃Re. **Masa molecular:** 645.99 g/mol. **Rendimiento:** 63%. **P.f.:** 259-261°C. **m/z:** 646. **IR (KBr)** $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$: 2024 (f), 1924 (f), 1867 (f). **IR (CH₂Cl₂)** $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$: 2030 (f), 1929 (f), 1900 (m).



Fórmula empírica: C₂₄H₁₈BrN₂O₃Re. **Masa molecular:** 648.01 g/mol. **Rendimiento:** 68%. **P.f.:** 224-226°C. **m/z:** 589. **IR (KBr)** $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$: 2028 (f), 1919 (f), 1863 (f). **IR (CH₂Cl₂)** $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$: 2034 (f), 1928 (m), 1898 (f). **RMN-¹H:** (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 8.62 (s, 1 H, H10-Antraceno), 8.12 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 0.5 Hz, 2H, 1, 8-Antraceno), 8.07 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 0.5 Hz, 2H, 4, 5-Antraceno), 7.61 (dd, ³J = 8.5, ⁴J = 1 Hz, 2 H-Antraceno), 7.54 (ddd, ³J = 8.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, ³J = 2 Hz, 2H, 2,7-Antraceno), 7.29 (dd, ³J = 7 Hz, ⁴J = 1 Hz, 1H, 14-anilino), 7.16 (ddd, ³J = 8 y ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1 Hz, 1H, 15-anilino), 6.69 (ddd, ³J = 7 Hz y ³J = 7 Hz, ³J = 1 Hz, 1H, 16-anilino), 6.27 (d, ³J = 8, 1 H, 17-anilino), 5.85 (dd, ³J = 11 Hz y ³J = 3 Hz, 1H, CH11a), 5.65 (dd, ³J = 7.5 Hz y ³J = 3 Hz, 1 H, NHc), 5.51 (dd, ³J = 9 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1 H, CH11b), 5.36 (d, ³J = 12.5 Hz, 1H, NH_a), 4.93 (d, ³J = 13 Hz, 1 H, NH_b) ppm. **RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS)** δ : 191.73, 191.10, 190.61 (s, CO-M), 142.20, 136.95, 131.44, 130.28, 130.01, 129.90, 128.93, 128.42, 127.84, 127.73, 127.71, 125.55, 122.80 (s, C_{Aromáticos}), 57.81 (s, CH₂) ppm.

Apéndice I. Ligantes

Espectroscopía RMN

Análisis HMBC de ligantes

Con el fin de corroborar las asignaciones de RMN de ^{13}C e ^1H , se obtuvieron los espectros de dos dimensiones heteronuclear HMBC (Conectividad heteronuclear a enlaces multiples) de los ligantes.

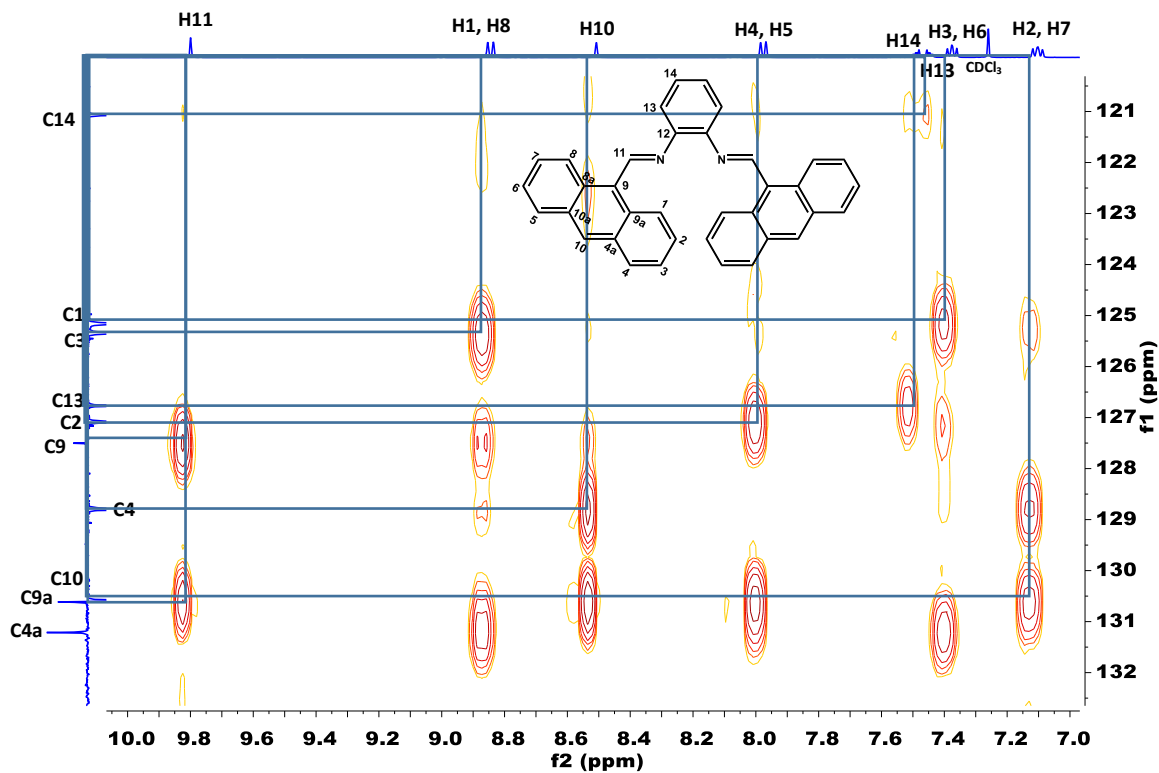


Figura 92. Espectro HMBC de L1 en CDCl_3 a 500 MHz

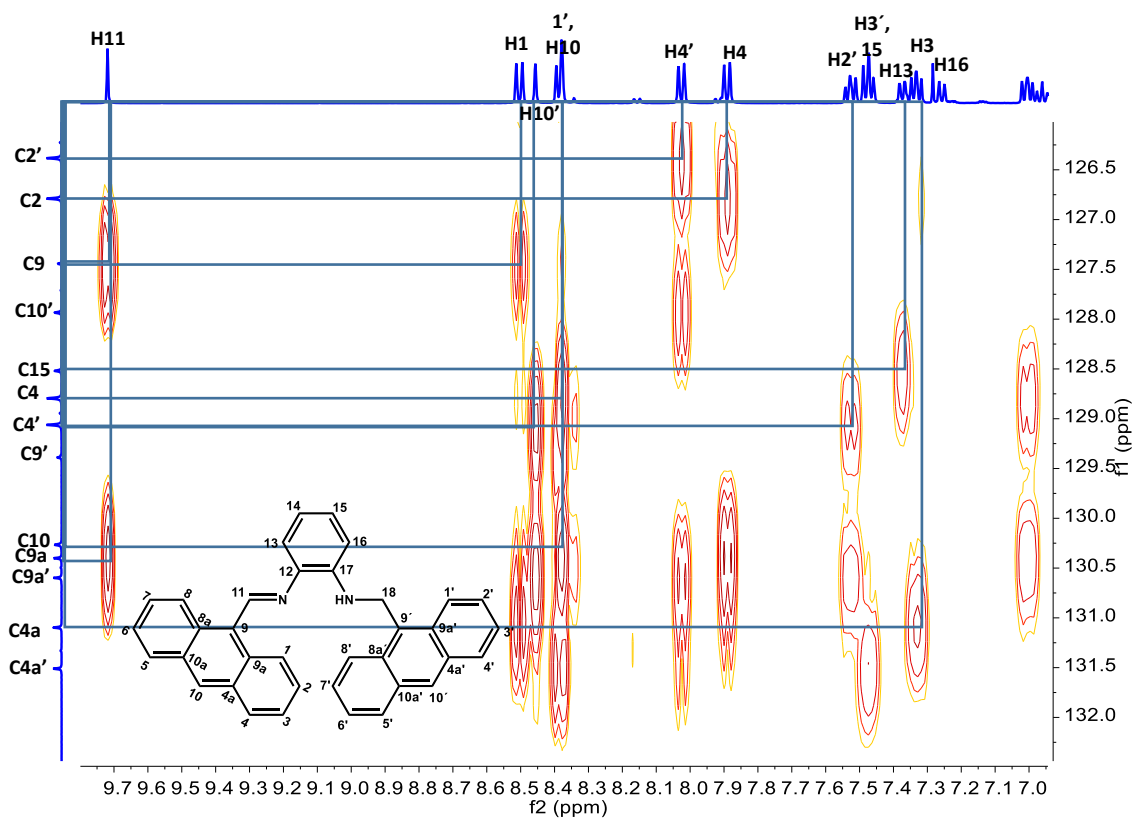


Figura 93. Espectro HMBC de L2 en CDCl₃ a 500 MHz

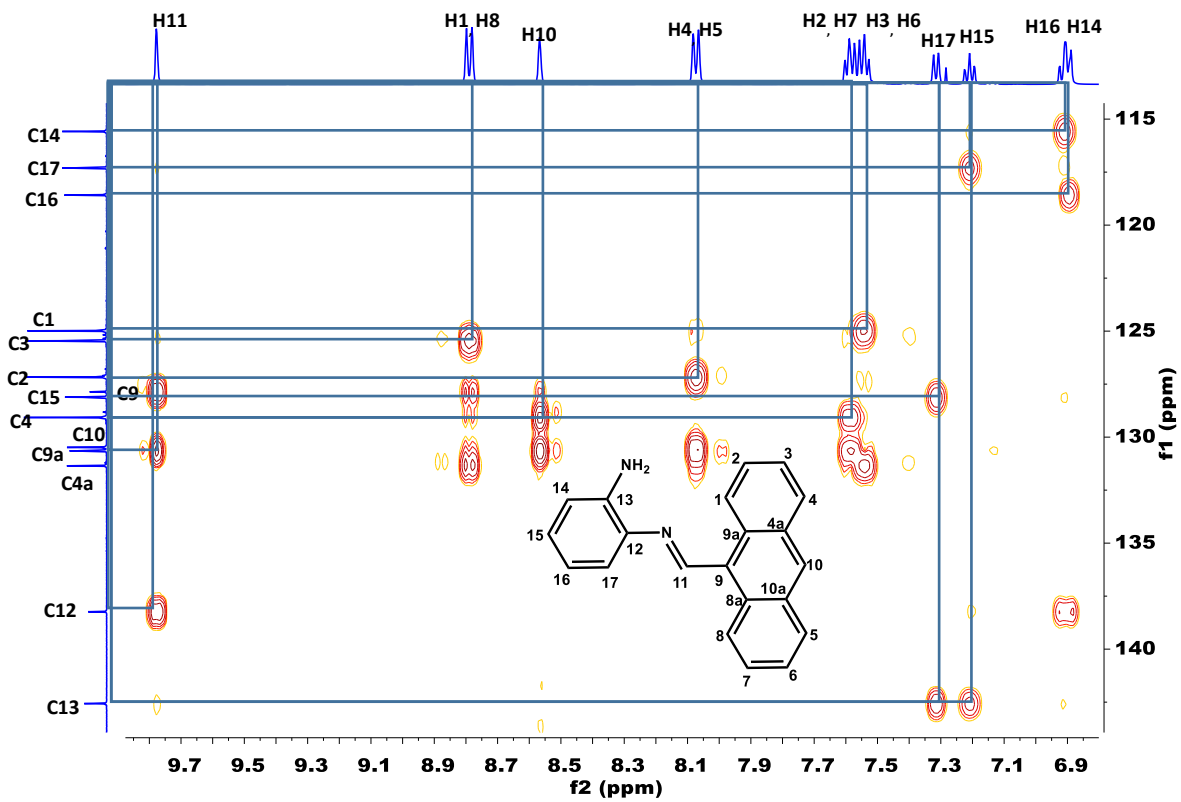


Figura 94. Espectro HMBC de L3 en CDCl_3 a 500 MHz

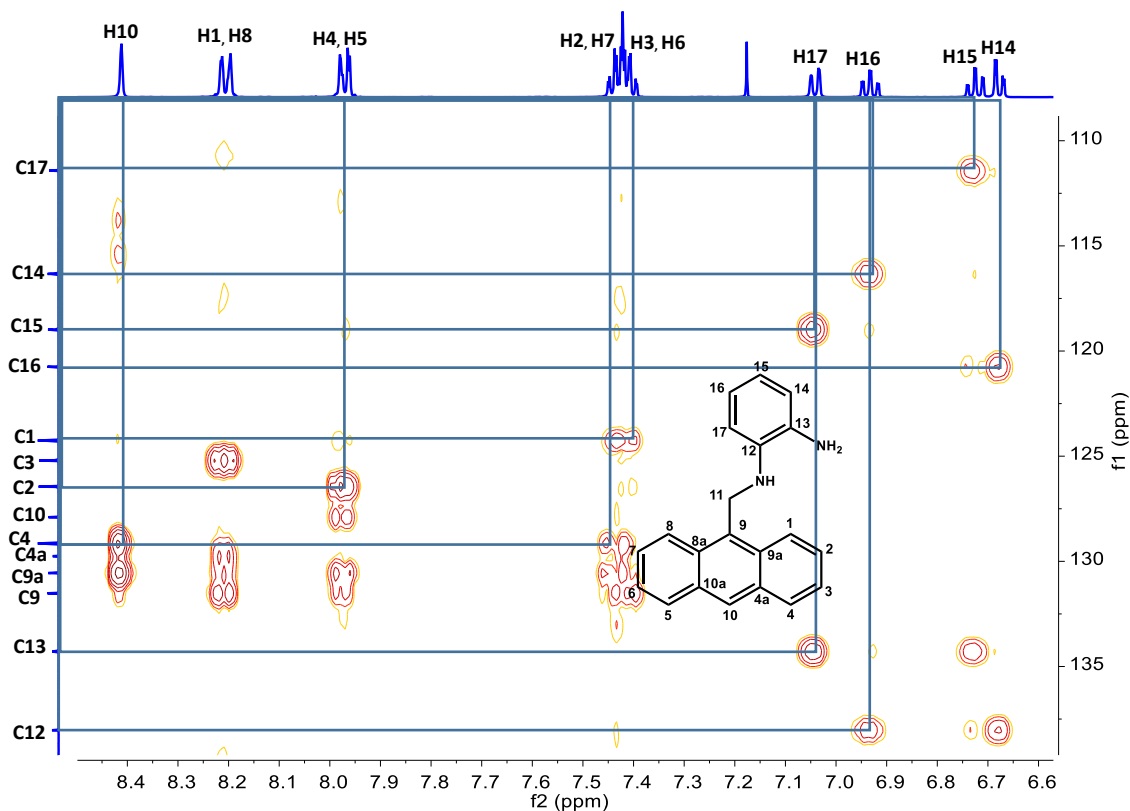


Figura 95. Espectro HMBC de L4 en CDCl_3 a 500 MHz

Rayos X

Tabla 16. Datos cristalográficos y de refinamiento del ligante 4 (L4)		
Código de identificación	Ligante 4 (L4)	
Fórmula empírica	$\text{C}_{21} \text{H}_{18} \text{N}_2$	
Masa fórmula	298.37	
Temperatura	293 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$\text{P2}_1/\text{n}$	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 5.83401(11)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 12.5216(2)$ Å	$\beta = 93.8941(19)^\circ$
	$c = 21.0337(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1532.99(5)$ Å ³	
Z	4	

Densidad (calculada)	1.293 mg/m ³
F(000)	632.0

Apéndice II. Complejos organometálicos

Espectroscopía infrarroja: Seguimientos de reacción

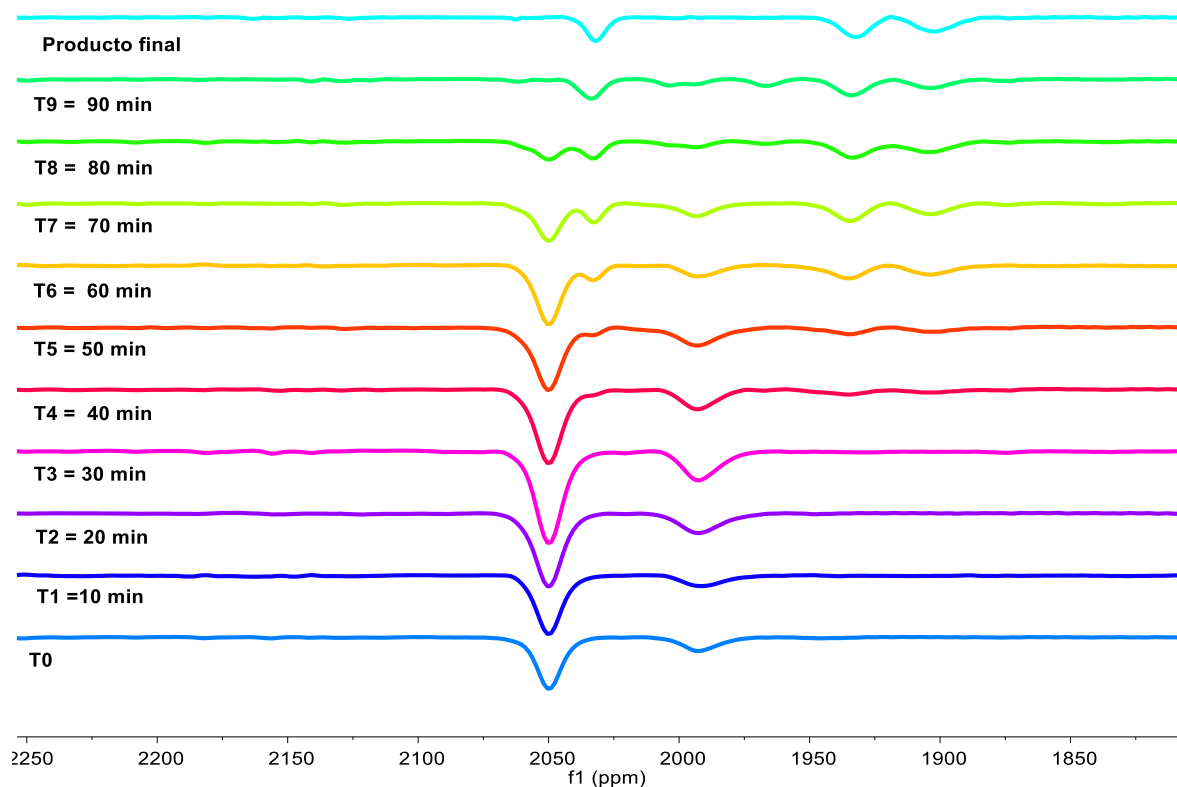
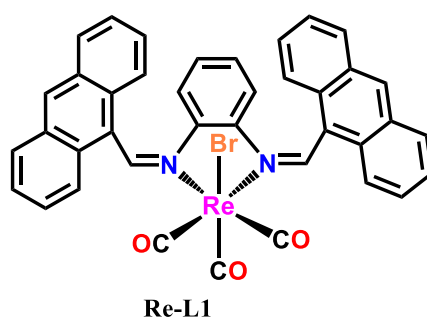


Figura 96. Espectros de IR a diferentes tiempos de reacción para la síntesis del complejo Re-L1

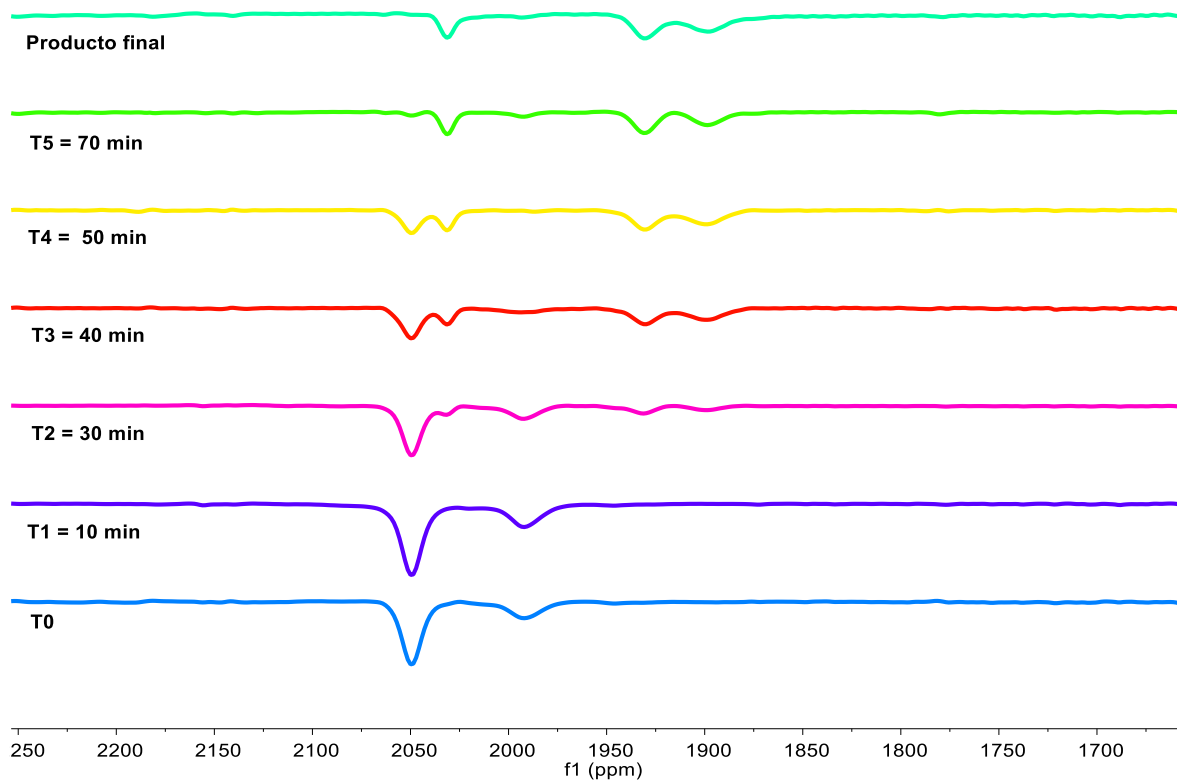
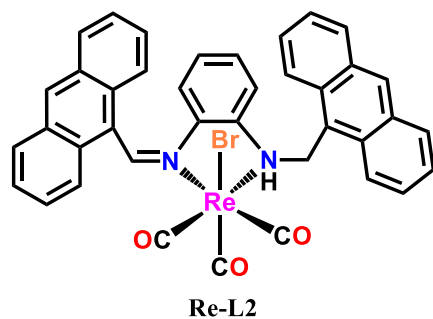


Figura 97. Espectros de IR a diferentes tiempos de reacción para la síntesis del complejo Re-L2.

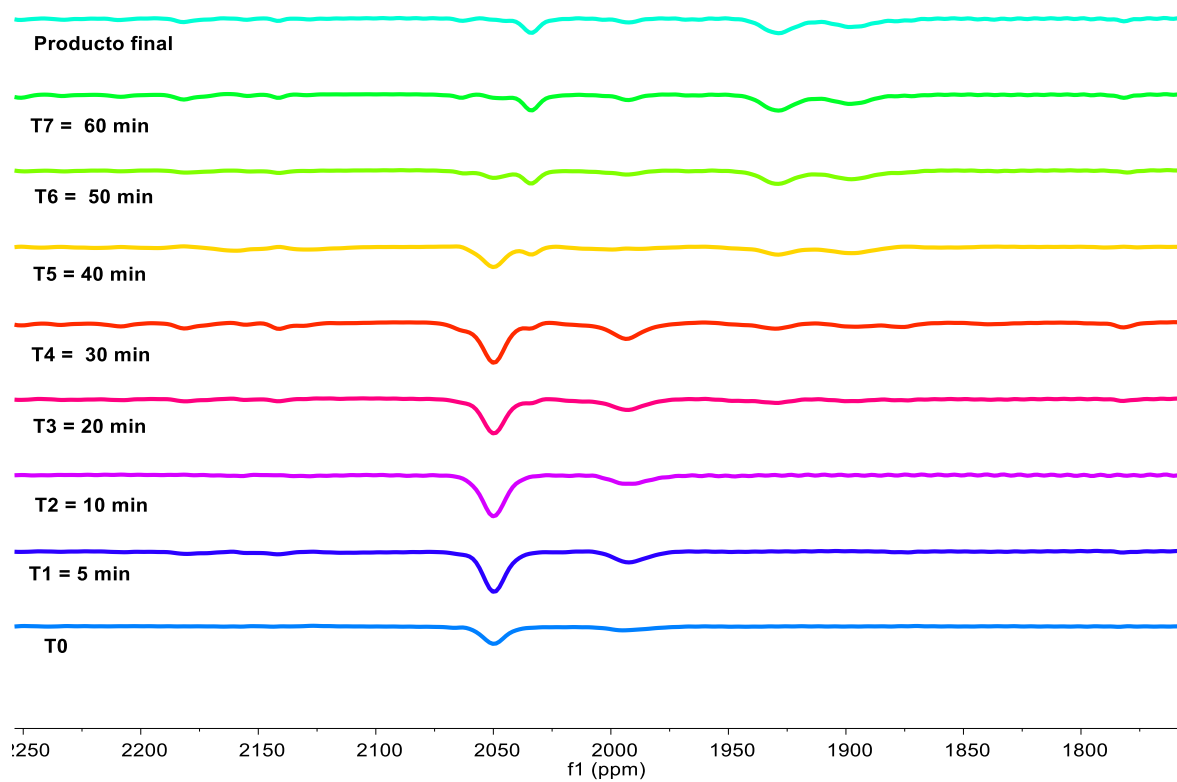
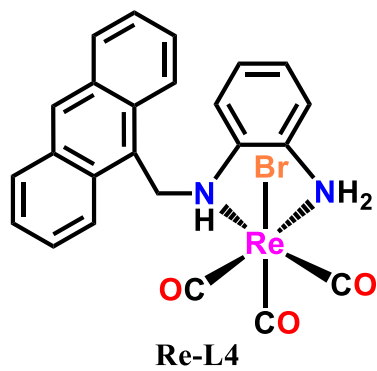
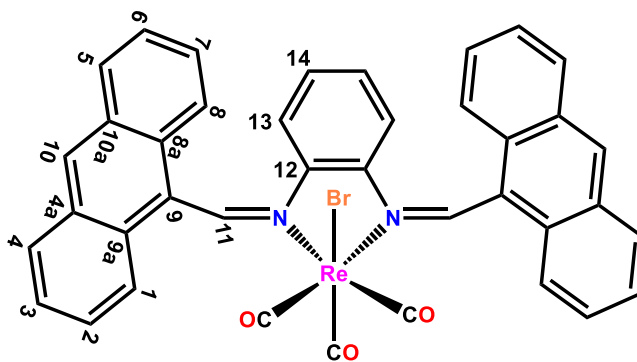


Figura 98. Espectros de IR a diferentes tiempos de reacción para la síntesis del complejo Re-L4.

RMN de ^1H de complejos organometálicos



Re-L1

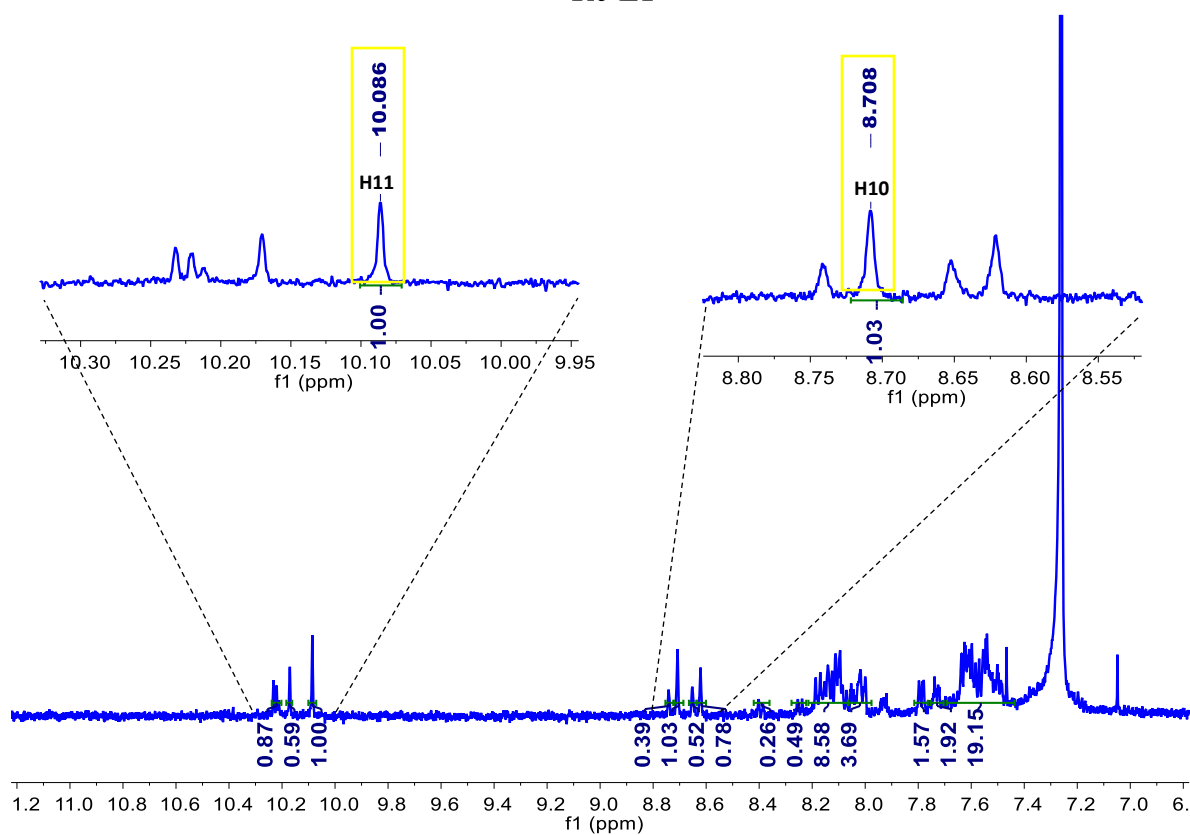
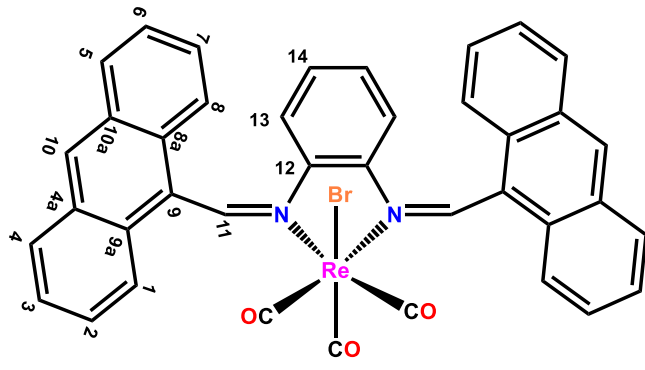


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H del complejo Re-L1 en CDCl_3 a 500 MHz.



Re-L1

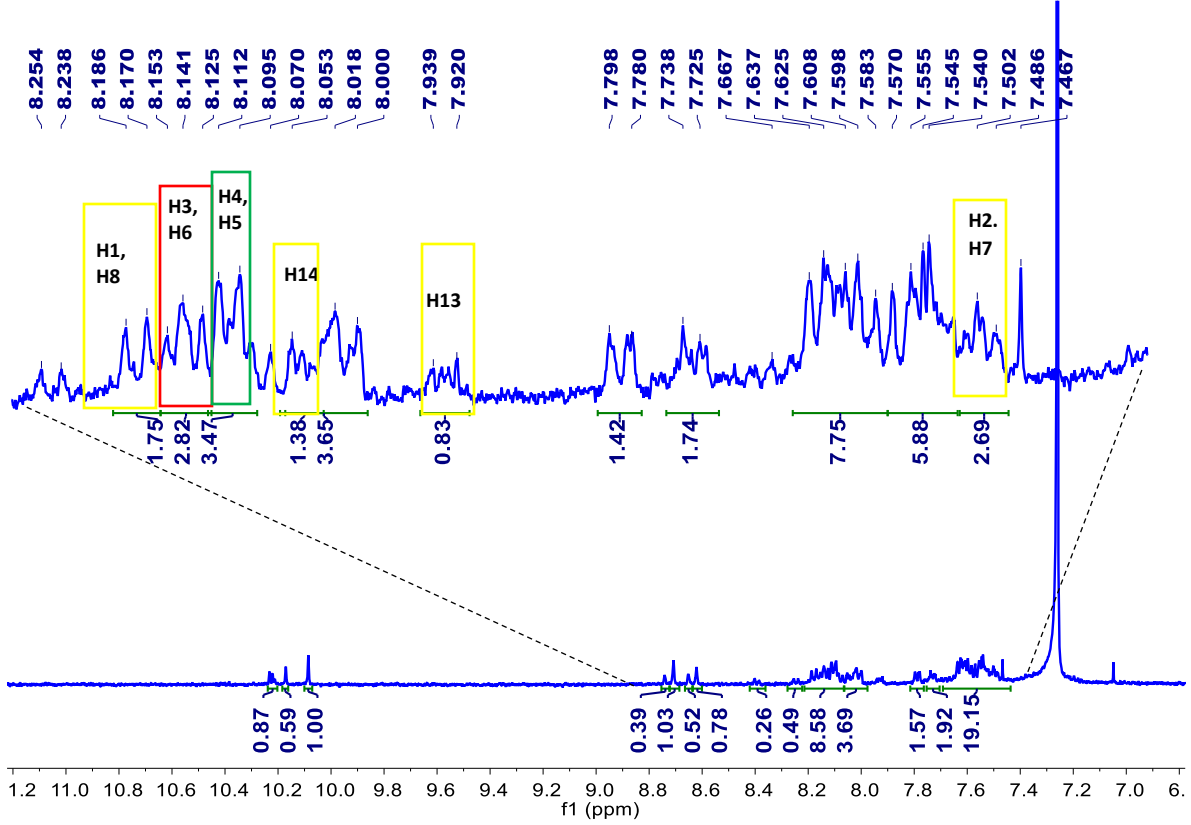


Figura 100. Espectro de RMN de ¹H del complejo Re-L1 en CDCl₃ a 500 MHz.

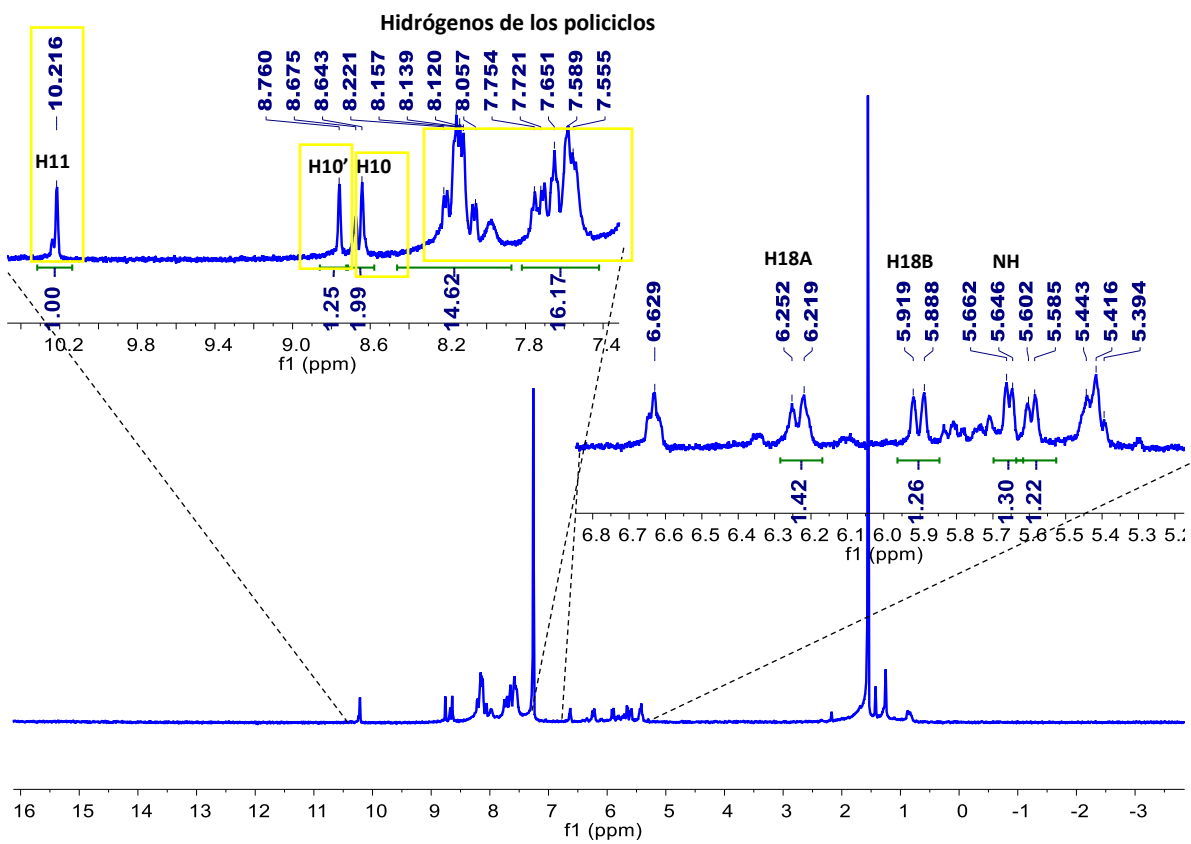
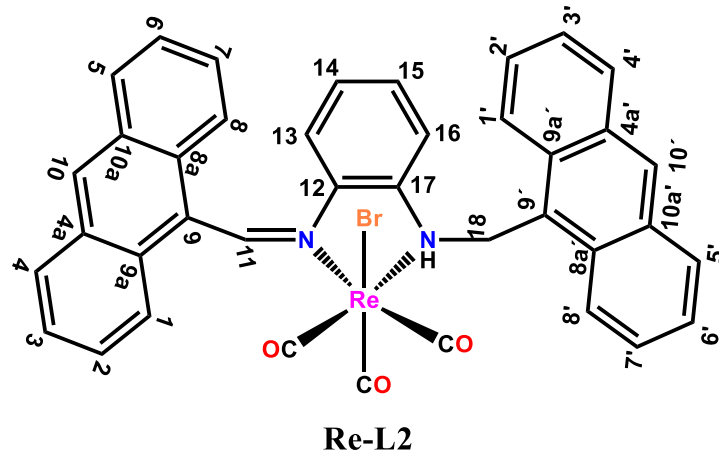
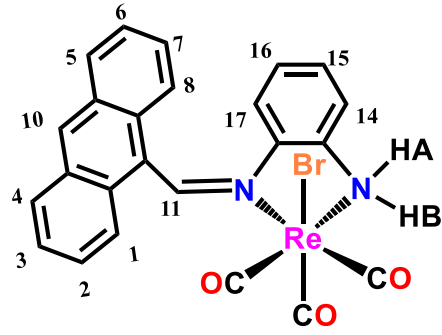


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H del complejo Re-L2 en CDCl_3 a 500 MHz.



Re-L3

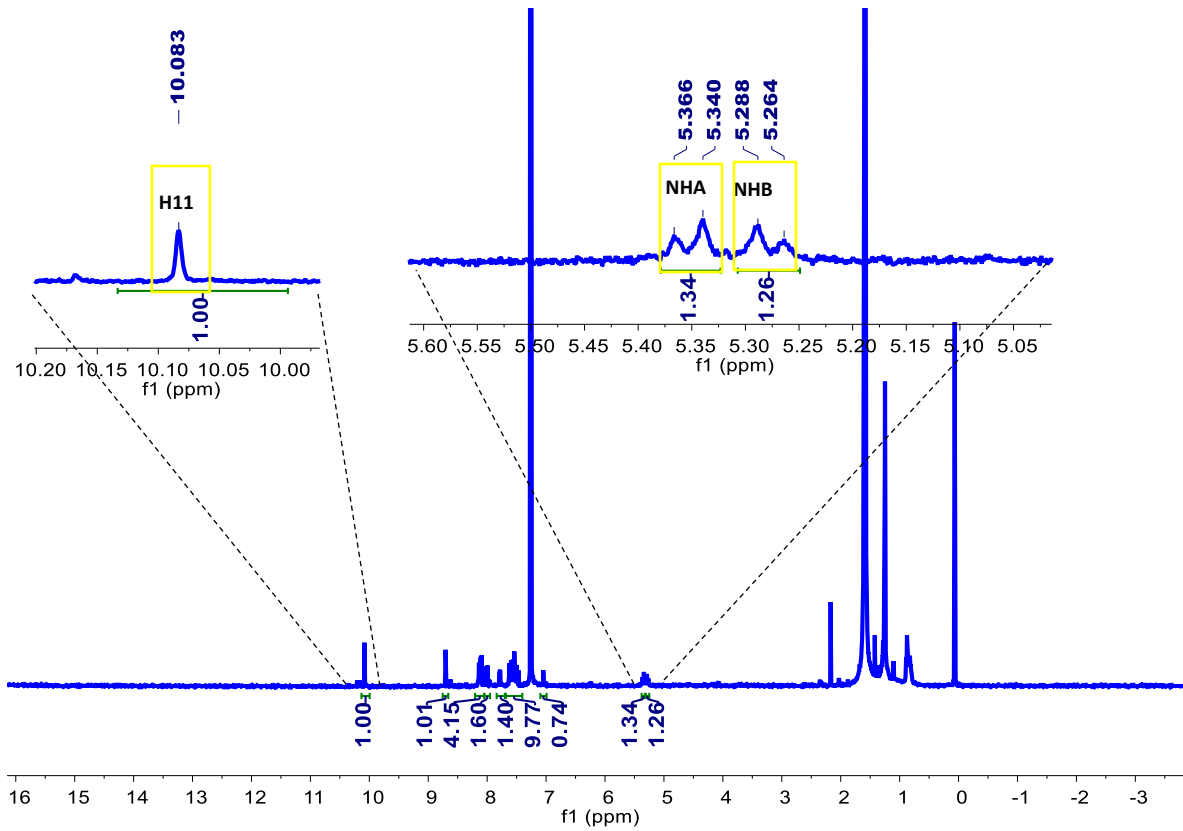


Figura 102. Espectro de RMN de ^1H del complejo Re-L3 en CDCl_3 a 500 MHz.

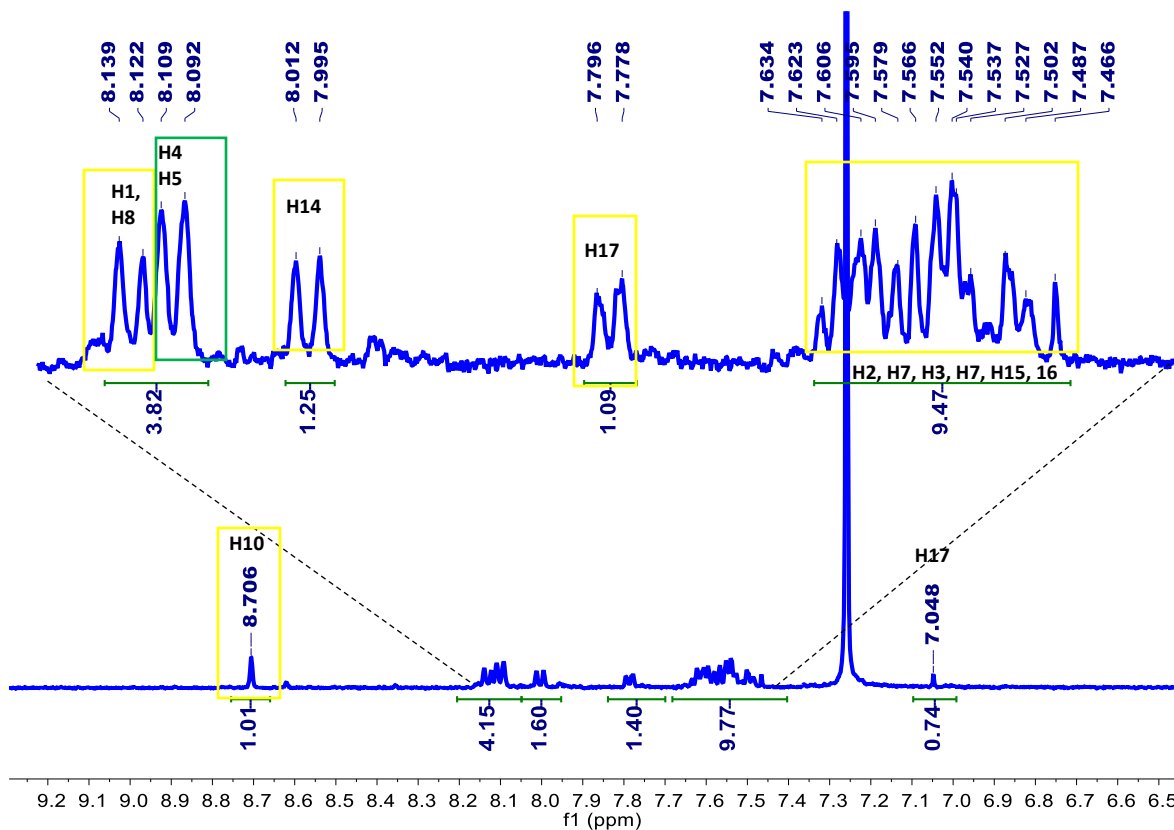
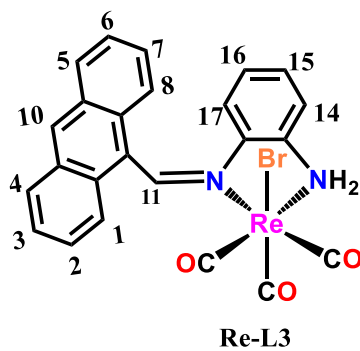


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H del complejo Re-L3 en CDCl_3 a 500 MHz.

Rayos X

Tabla 17. Datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto Re-L1	
Código de identificación	Re-L1
Fórmula empírica	$\text{C}_{39}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Re}$
Masa fórmula	892.79

Temperatura	293 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Rómbico	
Grupo espacial	Pmn2	
Dimensiones de la celda unitaria	a= 15.6784(2) Å	$\alpha= 90^\circ$
	b= 11.4342(1) Å	$\beta= 90^\circ$
	c= 9.9768(2) Å	$\gamma= 90^\circ$
Volumen	1788.54(5) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.658 mg/m ³	
F(000)	876	

Tabla 18. Datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto Re-L2		
Código de identificación	Re-L2	
Fórmula empírica	C39 H26 Br N2 O3 Re	
Masa fórmula	836.73	
Temperatura	293 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P -1	
Dimensiones de la celda unitaria	a= 11.6061(2) Å	$\alpha= 87.910(1)^\circ$
	b= 11.9179(2) Å	$\beta= 75.076(1)^\circ$
	c= 12.9138(2) Å	$\gamma= 66.833(2)^\circ$
Volumen	1582.58(5) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.756 Mg/m ³	
F(000)	816.0	

Tabla 19. Datos cristalográficos y de refinamiento del Re-L4	
Código de identificación	Re-L4
Fórmula empírica	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₂ O ₃ Re
Masa fórmula	648.51

Temperatura	293 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P -1	
Dimensiones de la celda unitaria	a= 11.6061(2) Å	$\alpha= 87.910(1)^\circ$
	b= 11.9179(2) Å	$\beta= 75.076(1)^\circ$
	c= 12.9138(2) Å	$\gamma= 66.833(2)^\circ$
Volumen	1582.58(5) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.993mg/m ³	
F(000)	1240	